

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR SAUERSTOFFVERGIFTUNG DER RATTE

Helmut Luft

1974

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. H. Leithoff)
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN
ZUR SAUERSTOFFVERGIFTUNG DER RATTE

Mit besonderer Berücksichtigung
histologischer Veränderungen
an Herz und Lunge

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,

den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Helmut Luft
aus Koblenz

Mainz 1973

Fachbereichsdekan:	Professor Dr. P. Klein
Referent:	Professor Dr. G. Walther
Korreferent:	Professor Dr. H. Leithoff
Tag der mündlichen Prüfung:	6.3.1974



Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLEN 1 · RUF 0 6132 / 57 11

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	Verleitung zur Freundschaft	1
1.1.	Verleitung	1
1.2.	Freundschaft	1
1.2.1.	Freundschaft	1
1.2.2.	Freundschaft	1
1.2.3.	Freundschaft	1
1.2.4.	Freundschaft	1
1.2.5.	Freundschaft	1
1.2.6.	Freundschaft	1
1.2.7.	Freundschaft	1
1.2.8.	Freundschaft	1
1.2.9.	Freundschaft	1
1.2.10.	Freundschaft	1
1.2.11.	Freundschaft	1
1.2.12.	Freundschaft	1
1.2.13.	Freundschaft	1
1.2.14.	Freundschaft	1
1.2.15.	Freundschaft	1
1.2.16.	Freundschaft	1
1.2.17.	Freundschaft	1
1.2.18.	Freundschaft	1
1.2.19.	Freundschaft	1
1.2.20.	Freundschaft	1
1.2.21.	Freundschaft	1
1.2.22.	Freundschaft	1
1.2.23.	Freundschaft	1
1.2.24.	Freundschaft	1
1.2.25.	Freundschaft	1
1.2.26.	Freundschaft	1
1.2.27.	Freundschaft	1
1.2.28.	Freundschaft	1
1.2.29.	Freundschaft	1
1.2.30.	Freundschaft	1
1.2.31.	Freundschaft	1
1.2.32.	Freundschaft	1
1.2.33.	Freundschaft	1
1.2.34.	Freundschaft	1
1.2.35.	Freundschaft	1
1.2.36.	Freundschaft	1
1.2.37.	Freundschaft	1
1.2.38.	Freundschaft	1
1.2.39.	Freundschaft	1
1.2.40.	Freundschaft	1
1.2.41.	Freundschaft	1
1.2.42.	Freundschaft	1
1.2.43.	Freundschaft	1
1.2.44.	Freundschaft	1
1.2.45.	Freundschaft	1
1.2.46.	Freundschaft	1
1.2.47.	Freundschaft	1
1.2.48.	Freundschaft	1
1.2.49.	Freundschaft	1
1.2.50.	Freundschaft	1
1.2.51.	Freundschaft	1
1.2.52.	Freundschaft	1
1.2.53.	Freundschaft	1
1.2.54.	Freundschaft	1
1.2.55.	Freundschaft	1
1.2.56.	Freundschaft	1
1.2.57.	Freundschaft	1
1.2.58.	Freundschaft	1
1.2.59.	Freundschaft	1
1.2.60.	Freundschaft	1
1.2.61.	Freundschaft	1
1.2.62.	Freundschaft	1
1.2.63.	Freundschaft	1
1.2.64.	Freundschaft	1
1.2.65.	Freundschaft	1
1.2.66.	Freundschaft	1
1.2.67.	Freundschaft	1
1.2.68.	Freundschaft	1
1.2.69.	Freundschaft	1
1.2.70.	Freundschaft	1
1.2.71.	Freundschaft	1
1.2.72.	Freundschaft	1
1.2.73.	Freundschaft	1
1.2.74.	Freundschaft	1
1.2.75.	Freundschaft	1
1.2.76.	Freundschaft	1
1.2.77.	Freundschaft	1
1.2.78.	Freundschaft	1
1.2.79.	Freundschaft	1
1.2.80.	Freundschaft	1
1.2.81.	Freundschaft	1
1.2.82.	Freundschaft	1
1.2.83.	Freundschaft	1
1.2.84.	Freundschaft	1
1.2.85.	Freundschaft	1
1.2.86.	Freundschaft	1
1.2.87.	Freundschaft	1
1.2.88.	Freundschaft	1
1.2.89.	Freundschaft	1
1.2.90.	Freundschaft	1
1.2.91.	Freundschaft	1
1.2.92.	Freundschaft	1
1.2.93.	Freundschaft	1
1.2.94.	Freundschaft	1
1.2.95.	Freundschaft	1
1.2.96.	Freundschaft	1
1.2.97.	Freundschaft	1
1.2.98.	Freundschaft	1
1.2.99.	Freundschaft	1
1.2.100.	Freundschaft	1

IN DANKBARKEIT

MEINEN ELTERN UND MEINER FRAU

GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung und Fragestellung	1
1.1. Einleitung	1
1.2. Therapeutische Anwendung des hyperbaren Sauerstoffs	1
1.2.1. Prinzipien der therapeutischen Anwendung	1
1.2.2. Praktische Anwendungsgebiete	1
1.3. Toxische Wirkung des hyperbaren Sauerstoffs	2
1.3.1. Toxische Wirkung auf die Lunge	3
1.3.2. Toxische Wirkung auf das Herz und Kreislaufsystem	4
1.3.3. Toxische Wirkung auf andere Organe	4
1.4. Fragestellung	5
2. Material und Methode	6
2.1. Versuchsanordnung	6
2.2. Tiermaterial und Einteilung der Gruppen	7
2.3. Tötung der Tiere, Obduktion, histologische Technik	8
3. Ergebnisse	9
3.1. Verhalten der Tiere	9
3.2. Makroskopische Befunde	10
3.3. Mikroskopische Befunde	10
3.3.1. Lunge	10
3.3.2. Herz	16
4. Diskussion	17
4.1. Allgemeines	17
4.2. Lungenbefunde der sauerstoffvergifteten Tiere	18
4.3. Herzbefunde der sauerstoffvergifteten Tiere	19
4.4. Über den Schutzeffekt der Therapie	20
4.5. Allgemeine Schlußfolgerungen	22
5. Zusammenfassung	25
6. Literatur	26

1. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1.1. EINLEITUNG

Vor nahezu genau 200 Jahren – nämlich 1775 – wurde durch PRIESTLEY der Sauerstoff entdeckt und damit auch dessen fundamentale Bedeutung für die Funktionen animalischer Lebensprozesse erkannt. Doch schon ca. 10 Jahre später (1783) teilte LAVOISIER mit, daß bei reiner Sauerstoffatmung Krämpfe auftreten können. Er hat damit auch die toxische Wirkung dieses Gases erkannt. PAUL BERT prägte ca. 100 Jahre später auf der Basis eingehender pathophysiologischer Untersuchungen den Begriff der "Sauerstoffvergiftung". Diese zum großen Teil noch heute gültigen Aussagen sind in seinem 1878 erschienenen Buch: "La pression barometrique" zusammengefaßt. 1899 wies SMITH (171) die Toxizität des komprimierten Sauerstoffs speziell auf das Lungengewebe nach.

In den folgenden Jahren konzentrierte sich das Interesse vornehmlich auf die toxische Wirkung des hyperbaren Sauerstoffs gegenüber dem Gehirn, der Lunge und dem Herz sowie dem Kreislaufsystem. Erst in den letzten zwei Jahrzehnten konnte vor allem durch biochemische Untersuchungsmethoden neben den spezifischen morphologischen Veränderungen auch eine tiefgreifende Stoffwechselstörung nachgewiesen werden.

1.2. THERAPEUTISCHE ANWENDUNG DES HYPERBAREN SAUERSTOFFS

1.2.1. Prinzipien der therapeutischen Anwendung

Die Prinzipien der therapeutischen Anwendung des hyperbaren Sauerstoffs bestehen darin, daß unter erhöhtem Druck entsprechend dem Henryschen Gesetz auch vermehrt Sauerstoff im Blut und den Geweben rein physikalisch gelöst wird. Diese erhöhte Sauerstoffspannung im Gewebe konnte z.B. für das Gehirn von MERRIL (126) und JAMIESON (86) experimentell bestätigt werden. Es ist somit möglich, das Sauerstoffangebot im Gewebe beträchtlich zu erhöhen. Bei hohen Drucken (ab 3 ata) ist es experimentell möglich, Tiere nach Auswaschen des Blutes und Auffüllen des Gefäßsystems mit physiologischer Kochsalzlösung über eine gewisse Zeit am Leben zu erhalten.

1.2.2. Praktische Anwendungsgebiete

Schon seit Jahrzehnten wird der Sauerstoff bei der Behandlung zahlreicher Erkrankungen, bei der Narkose und u.a. auch bei der Aufzucht von Frühgeburten therapeutisch verabreicht. In den letzten Jahrzehnten findet der Sauerstoff nicht nur unter Normaldruck,

sondern auch unter erhöhtem Druck in stärker werdendem Maße therapeutische Verwendung. Hinsichtlich der hyperbaren Sauerstofftherapie sei nur stichwortartig an folgende wesentliche Indikationen erinnert:

Anaerobierinfektionen (2, 3, 32, 33, 34, 115, 132, 163, 164, 192)
(Gasbrand, nicht Tetanus)

Barbituratvergiftungen (170)

Kohlenmonoxydvergiftung (169, 179)

Methämoglobinbildung (43, 158)

Caissonkrankheit (18, 36, 74, 179)

Gefäßoperationen (179)

postoperative Luftembolien (179)

hämorrhagischer und traumatischer Schock (179, 191)

generalisierte und auch isolierte Durchblutungsstörungen (z.B. Morbus Bürger, Morbus Raynaud, Periarteritis nodosa) (37, 158)

Bestrahlung von Geschwülsten (82, 102, 157, 176)

bei Verbrennungen, Erfrierungen und Hauttransplantationen (71, 75)

Nicht unerwähnt bleiben soll die Anwendung des Sauerstoffs mit erhöhter Partialspannung in der Taucher- und Raumfahrtmedizin.

Gefährlich erscheint die Indikation bei Erkrankungen, die mit einer Behinderung der Sauerstoffresorption in der Lunge einhergehen wie Emphysem, Bronchiektasen, Bronchiolitis, Atelektasen (121, 128). Das Risiko ist darin begründet, daß das Atemzentrum – durch eine chronische respiratorische Acidose geschädigt – kohlendioxidunempfindlicher wird, und weiterhin der hypoxämische Stimulus der Chemorezeptoren des Glomus caroticus infolge der hohen Sauerstoffspannung des Blutes wegfällt. So kann sich aus der kompensierten Ateminsuffizienz ein totales Atemversagen entwickeln.

1.3. TOXISCHE WIRKUNG DES HYPERBAREN SAUERSTOFFES

Der allgemeinen Anwendung der hyperbaren Oxygenation sind jedoch – unabhängig einer möglichen speziell bei einer bestimmten Erkrankung bestehenden Kontraindikation – in der allgemeinen toxischen Wirkung des Sauerstoffs Grenzen gesetzt. Bei längerer Ein-

wirkung kommt es in direkter Abhängigkeit von Expositionszeit und Partialdruck zu Vergiftungserscheinungen. Von Bedeutung ist hier allein der Sauerstoffpartialdruck, nicht der absolute Druck und auch nicht die Konzentration des Sauerstoffs (118). Außer diesen reinen Expositionsbedingungen spielen auch noch äußere Faktoren, wie z.B. körperliche Aktivität (52, 67, 156), Umgebungstemperatur (44, 66, 67) und auch Stoffwechselerkrankungen (40, 70, 173) eine Rolle. Das klinische Bild der akuten Sauerstoffvergiftung wird von den Symptomen seitens des Respirations- und Zentralnervensystems beherrscht. Es findet sich hier eine Reizung der Schleimhäute der oberen Luftwege, bronchitische Symptome, retrosternale Schmerzen sowie Parästhesien, Muskelzuckungen, epileptiforme Ticks und generalisierte Krampfanfälle, sowie Bewußtlosigkeit.

1.3.1. Toxische Wirkung auf die Lunge

Die Einwirkung des Sauerstoffs auf die Lungenfunktion in Form einer Verlangsamung und Vertiefung der Atmung wurde schon von BERT (23) beschrieben und von BEHNKE und BEAN in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts durch verbesserte Meßmethoden bestätigt (9, 20). Bei körperlicher Ruhe jedoch soll es zu einer Ventilationssteigerung kommen (35, 38, 76, 92, 110). Insbesondere weist BEHNKE (19) auf die Entstehung einer Acidose und die Kohlendioxiderhöhung im Blut hin. Hinsichtlich des Effektes der Kohlendioxydretention sind die Untersuchungen von SCHÄFER zu erwähnen. SCHÄFER konnte die Kohlendioxydretention auch im Gewebe nachweisen (159, 160).

Weiterhin ist besonders auf die pathologisch-histologischen Untersuchungen der Arbeitsgruppe um PICHOTKA, LIEBEGOTT und KÜHN (107, 112, 141, 142) hinzuweisen. Diese Autoren konnten in der Lunge von Meerschweinchen und Kaninchen eine starke Blutfülle der großen Gefäße und Kapillaren, ein alveoläres Oedem, Atelektasen und eine starke Auflockerung und Verbreiterung des peribronchialen Gewebes nachweisen. Diese beschriebenen histologischen Veränderungen des Lungenparenchyms, die eine Folge der Erhöhung des Sauerstoffpartialdruckes darstellen, sind in der Folgezeit von vielen Autoren immer wieder bestätigt worden (4, 8, 14, 17, 25, 26, 27, 35, 44, 45, 46, 48, 50, 59, 66, 79, 89, 90, 103, 108, 117, 127, 136, 140, 144, 145, 165, 174, 181, 183).

Bemerkenswert sind hierbei die Ergebnisse von BROOKSBY (31), der anhand von Langzeitversuchen (über 64 Tage) bei einem Sauerstoffpartialdruck von 450 mm Hg bei Ratten keine pathologischen Veränderungen feststellen konnte. In neuerer Zeit sind insbesondere

hinsichtlich der Ursache der festgestellten Lungenveränderungen elektronenmikroskopische Untersuchungen hinzugekommen, die ausgedehnte degenerative Erscheinungen an den Mitochondrien, ein zahlenmäßiges Ansteigen der Alveolarepithelzellen, eine Zunahme der Kapillaren, Kapillarendotelschäden und eine Verdickung der alveo-kapillären Luftrblutsschranke von 1,5 auf 3 μ m erkennen lassen (1, 29, 42, 54, 56, 98, 99, 101, 105, 106, 131, 137, 151, 152, 153, 172, 182).

Anhand dieser Untersuchungen und insbesondere auf Grund biochemisch quantitativer Messungen scheint die eigentliche Ursache der Lungenveränderung in einer Schädigung des Surfactant begründet zu sein, die wiederum vermutlich auf eine Änderung - Peroxydation - der Lipidzusammensetzung zurückzuführen ist (65, 83, 122, 135).

1.3.2. Toxische Wirkung auf das Herz und Kreislaufsystem

Am Herz-Kreislaufsystem konnte eine Vasokonstriktion (10, 21, 58) und eine Abnahme der Pulsfrequenz (20, 58, 84, 188) nachgewiesen werden. KETTY und SCHMITT (104) konnten auch eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes feststellen. Klinisch-funktionell sind am Myocard Reizleitungsstörungen mit entsprechenden Veränderungen am Elektrokardiogramm auffällig (68). Auch Veränderungen des Blutes - sowohl des Chemosmus als auch der korpuskulären Zusammensetzung - sind beschrieben (22, 28, 100, 166, 193).

LIEBEGOTT und PICHOTKA konnten am Kaninchen nach Sauerstoffatmung und auch unter hyperbaren Bedingungen Frühnekrosen und eine reaktive Veränderung des Myocards feststellen, die sie als hypoxisch interpretierten.

Pathophysiologisch kommt es im Coronargefäßsystem zu einer Abnahme des Blutflußvolumens (124, 143, 147, 184), was jedoch angesichts der Bedingungen der hyperbaren Oxygenation nicht die Interpretation als hypoxische Schädigung rechtfertigt.

1.3.3. Toxische Wirkung auf andere Organe

Die bereits erwähnte Gefäßverengung und Verminderung des Blutflußvolumens ist nicht nur am Herzkranzgefäßsystem, sondern auch vor allem am Gehirn (104), an der Retina (51, 80, 175), der Niere (149) und auch an der Haut (10) nachweisbar.

Die zentral-nervöse Schädigung, nämlich die Krampfauslösung, wurde schon von BERT beschrieben und von späteren Untersuchern immer wieder bestätigt (7, 10, 25, 39, 81). Doch erst relativ spät konnten am Gehirn entsprechende morphologisch-histologische

Veränderungen in Form von Ganglienzelldegenerationen und atypischen histochemischen Anfärbungen als Folge eines gestörten Stoffwechsels nachgewiesen werden (6, 55, 57, 113, 136, 162). Biochemisch fand ZIRKLE und Mitarb. (194) eine Lipidperoxydation.

Mit der zunehmenden therapeutischen Anwendung des Sauerstoffs wurde als Komplikation bei der Neugeborenenaufzucht die retrolentale Fibroplasie entdeckt (41, 138).

Nicht unerwähnt bleiben soll auch die bilaterale Einengung des Gesichtsfeldes (133), die Störung des Elektroretinogramms (180) und die Schädigung der Hornhaut (134).

1.4. FRAGESTELLUNG

Ziel dieser experimentellen Untersuchungen war es, im Verlauf einer Kurzzeitexposition im toxischen Partialdruckbereich die histologischen Veränderungen an der Lunge und am Herzen zu untersuchen. Es ist dies insofern von Bedeutung, da in einer vorausgegangenen Beobachtung zur Abgrenzung der Sauerstofftoxizität des verwandten Tierstammes auffiel, daß bei den Tieren zwar eine Symptomatik von Seiten der Atmung (z.B. Vertiefung, insbesondere starke Einziehung der Flanken) bestand, die Tiere aber nicht primär in Folge einer Funktionsstörung der Atmung verstarben. Es hatte vielmehr den Anschein, daß es sich um eine allgemeine Vergiftung, allenfalls mit vorherrschend zentral-nervöser Symptome, handelt (177).

In Anlehnung an die Untersuchungen von NOLTE (136) sollte weiterhin der Schutzeffekt von Luminal und Regitin gegenüber der toxischen Wirkung des Sauerstoffs geprüft werden. Es sollte hier nicht nur der klinische Verlauf der Vergiftung, sondern vor allem auch der Schutzeffekt dieser Medikamente gegenüber den patho-morphologischen histologischen Veränderungen der Lunge und des Herzens untersucht werden.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. VERSUCHSANORDNUNG

Für die Experimente wurde eine Druckkammer der Firma Draeger (Typ: PD 1058-1-) verwandt. Die Kammer besteht aus Vorkammer (V ca. 3 m^3) und Hauptkammer (V ca. 5 m^3) und besitzt eine Medikamentenschleuse. Die Tiere befanden sich in zwei Etagen in einem nach unten offenen Glasgefäß, in welches von unten kontinuierlich Sauerstoff eingeleitet wurde (Abb. 1).

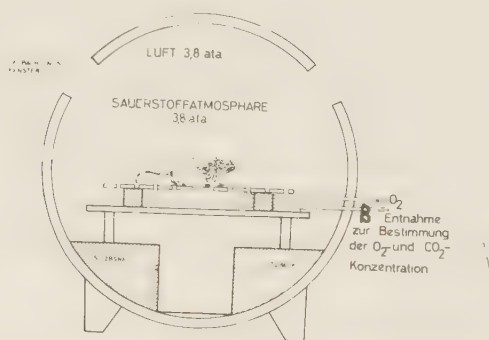


Abb. Nr. 1: Schematische Zeichnung der Versuchsanordnung

Die Austrittsöffnung des zuleitenden Sauerstoffrohres befand sich ganz oben dicht unterhalb des Deckels. Am Boden des Gefäßes (B) wurde Gas zur fortlaufenden Sauerstoffbestimmung entnommen. Der Kohlendioxydgehalt wurde von Zeit zu Zeit aus dem gleichen Rohrsystem überprüft. Eine Spülung der Kammer war aufgrund der offenen Versuchsanordnung von Zeit zu Zeit notwendig. Sie erfolgte, wenn der Sauerstoffgehalt zwischen 30 und 40 Vol. % lag. Die Expositionsbedingungen waren 3,8 ata über 4 Stunden. Die Druckanstiegszeit betrug 10 min. Die Dekompression erfolgte bei den unter Sauerstoff gehaltenen Tieren innerhalb 10 min, bei den unter Preßluft gehaltenen nach den beim Menschen Anwendung findenden Austausch Tabellen (195).

2.2. TIERMATERIAL UND EINTEILUNG DER GRUPPEN

Die Versuche wurden an 40 gesunden männlichen Ratten vom Stamm Sprague Drawley durchgeführt. Das Gewicht der Tiere variierte zwischen 180 und 200 g. Sie erhielten Futter der Intermast A.G. und Wasser ad libitum. Die Ratten wurden vor den Versuchen alle unter gleichen Umweltbedingungen gehalten. Es wurden 6 Tiergruppen gebildet, die auf folgende verschiedene Arten behandelt wurden:

1. Gruppe (normobar, ohne Medikamente):

Es handelt sich hier um eine Kontrollgruppe. Die Tiere wurden in einem Drahtkäfig für die Versuchszeit von 4 Stunden neben die Druckkammer gestellt. Es wurden 5 Tiere eingesetzt.

2. Gruppe (normobar, mit Medikation):

5 Tiere wurden unter 1 ata Luft gehalten und erhielten 12 mg/kg Körpergewicht Luminal. Der Versuch dauerte 4 Stunden.

3. Gruppe (Preßluft, ohne Medikation):

5 Tiere wurden unter 3,8 ata Preßluft gehalten. Sie erhielten keine Medikamente. Die Temperatur stieg beim Einschleusen auf 27°C an und betrug während des Versuches im Mittel 24°C (23 - 25°C). Der Sauerstoffgehalt betrug 21 Vol. %. Der Kohlendioxydgehalt schwankte zwischen 0,04 und 0,30 Vol. %.

4. Gruppe (Preßluft, mit Medikation):

5 Tiere wurden unter Preßluft bei 3,8 ata gehalten und erhielten die bereits erwähnte Dosierung der Medikamente Regitin und Luminal. Während der Kompression stieg auch hier die Kammertemperatur wieder auf 27°C an. Sie fiel auch dann auf einen Mittelwert von 24°C (23 - 25°C) zurück. Der Sauerstoffgehalt betrug 21 Vol. %. Der Kohlendioxydgehalt schwankte zwischen 0,04 und 0,30 Vol. %.

5. Gruppe (hyperbarer Sauerstoff, ohne Medikation):

10 Tiere wurden 98 - 99 Vol. % Sauerstoff bei 3,8 ata ausgesetzt. Eine Prämedikation erfolgte nicht. Die Temperatur betrug während des Versuches 22°C. Der Kohlendioxydgehalt lag bei 0,01 Vol. %. Der Versuch dauerte 4 Stunden.

6. Gruppe (hyperbarer Sauerstoff, mit Medikation):

10 Tiere wurden, wie bereits beschrieben, mit Luminal und Regitin prämediziert. Sie wurden unter einer 98 - 99 %igen Sauerstoffatmosphäre bei 3,8 ata gehalten. Während der Isopression betrug die Temperatur 22^oC. Der Kohlendioxydgehalt schwankte zwischen 0,08 und 0,28 Vol. %. Da Vergiftungssymptome nicht auftraten, wurden die Tiere über 5 Stunden 57 min unter der Isopression gehalten.

2.3. TÖTUNG DER TIERE - ANFERTIGUNG HISTOLOGISCHER SCHNITTE

Die Tiere der Gruppen 2, 4, 5 und 6 wurden durch Dekapitation getötet; die Tiere der Gruppen 1 und 3 nach vorheriger Rückenmarksquetschung. Von Herz und Lunge wurden Gefrierschnitte angefertigt und mit Fettrot 7 D angefärbt. Anschließend erfolgte die Paraffineinbettung. Es wurden von Herz und Lunge je 4 Schnitte mit Hämatoxilin-Eosin, nach Goldner, angefärbt sowie eine Fibrinfärbung nach Ladewig durchgeführt.

3. ERGEBNISSE

3.1. VERHALTEN DER TIERE

1. Gruppe (normobar, ohne Medikation):

Die Tiere zeigten ein normales unauffälliges Verhalten.

2. Gruppe (normobar, mit Medikation):

Die Tiere waren bei Versuchsbeginn in Narkose und blieben es während des gesamten Versuches. Sonst keine Auffälligkeiten.

3. Gruppe (Preßluft, ohne Medikation):

Die Tiere zeigten während und kurze Zeit nach der Kompression eine leichte Unruhe, die sich unter anderem auch in intensivem Putzen äußerte. Ansonsten war das Verhalten der Tiere normal und unauffällig.

4. Gruppe (Preßluft, mit Medikation):

Bei Kompressionsbeginn waren alle Tiere in Narkose und blieben es während des Versuches. Auffälligkeiten waren nicht zu beobachten.

5. Gruppe (hyperbarer Sauerstoff, ohne Medikation):

Beim Einschleusen waren die Tiere unruhig und putzten sich intensiv. Anschließend verhielten sie sich ruhig und schliefen. Nach 2 Stunden 15 min wurden alle Tiere unruhig und liefen planlos umher. 10 Minuten später vermehrte sich die Unruhe. Nach weiteren 25 Minuten stellten sich bei einem Tier Krämpfe ein. Die Atemtiefe nahm zu, und die Atmung wurde mühsam. 5 Minuten später begannen zwei weitere Tiere zu krampfen und entwickelten kurz danach eine typische Schnappatmung. Nach weiteren 20 Minuten begann ein Tier sich wild im Kreis herumzudrehen, es wurde extrem unruhig und schließlich stellten sich auch hier Krämpfe ein. Zur gleichen Zeit zeigte ein weiteres Tier einen generalisierten Krampfanfall.

15 Minuten später fingen zwei weitere Tiere an, gehetzt hin und her zu springen, krampften anschließend und entwickelten eine Schnappatmung. Kurz danach zeigten sich bei einem weiteren Tier tonisch-klonische Krämpfe. Bei den meisten Ratten sah man am Ende des Versuches ein blaß-rötliches Sekret um Mund und Nasenöffnung, was

als Zeichen eines Lungenödems gedeutet wurde. Nur 6 Tiere zeigten bei Beginn der Dekompression keine Krämpfe. Aber auch diese Tiere waren motorisch sehr unruhig. Nach dem Ausschleusen waren alle Tiere noch am Leben.

6. Gruppe (hyperbarer Sauerstoff, mit Medikation):

Beim Einschleusen und während der gesamten Versuchszeit waren alle Tiere in Narkose. Es zeigten sich keine Krämpfe. Die Atemfrequenz war verlangsamt, jedoch zeigte sich bei keinem Tier Schnappatmung, wie das bei den Tieren ohne Prämedikation der Fall war.

3.2. MAKROSKOPISCHE BEFUNDE

Die Tiere der Gruppen 1 - 4 zeigten keine pathologischen Veränderungen, insbesondere auch nicht an der Lunge und am Herzen.

Die Tiere der Gruppe 5 (hyperbarer Sauerstoff, ohne Medikation) zeigten am Herzen keine Veränderungen. Das Lungengewebe erscheint dunkelrot. Es fand sich eine starke Blutfülle. Diese ist jedoch mehr fleckförmig ausgebildet. Immer wieder sind kleinere dunkelrote eingezogene Herde (vermutlich Atelektasen) zu erkennen.

Die 10 Tiere der 6. Gruppe (hyperbarer Sauerstoff, mit Medikation) zeigten ein normales Herz. Das Lungengewebe zeigte auch hier wechselnde, etwas dunkelrote Färbungen sowie eine vermehrte Blutfülle. Es fanden sich auch hier kleine Atelektasen.

3.3. MIKROSKOPISCHE BEFUNDE

3.3.1. Mikroskopische Befunde der Lunge

Die im einzelnen bei jedem Tier der entsprechenden Gruppe festgestellten Befunde sind in der Tabelle der Seiten 13, 14 dargestellt. Hier sollen die Ergebnisse der Gruppen zusammenfassend dargestellt werden.

1. Gruppe (normobar, ohne Medikation):

Es zeigten sich ganz vereinzelte Blutaspirationen in größeren Bronchien. Keine tiefen großflächigen Aspirationsherde innerhalb des Lungengewebes. Sonst keine pathologischen Veränderungen. Es waren keine Oedeme zu finden, keine Hyperämie und keine Störungen der Lungenbelüftung. Nur bei einem Tier war eine geringe Verbreiterung der Alveolarsepten erkennbar.

2. Gruppe (normobar, mit Medikation):

Auch hier waren keine pathologischen Veränderungen zu sehen, abgesehen von einem Tier, dessen Lunge gering verbreiterte Septen aufwies.

3. Gruppe (Preßluft, ohne Medikation):

Der Lungenbefund war bis auf kleine Blutaspirationen in den großen Bronchien unauffällig. Ein Tier zeigte gering verbreiterte Septen und ein Tier ließ ein akutes Emphysem erkennen.

4. Gruppe (Preßluft, mit Medikation):

Bei 2 Tieren war ein gering ausgebildetes akutes Emphysem zu erkennen und 3 weitere Tiere wiesen gering verbreiterte Alveolarsepten auf. Diese Verbreiterung der Alveolarsepten war jedoch sehr gering. Ansonsten zeigten die Lungen wie auch die vorherigen keine Hyperämie und keine Oedeme.

5. Gruppe (hyperbarer Sauerstoff, ohne Medikation):

In den einzelnen histologischen Strukturen der Lunge fanden sich zum Teil deutliche, zum Teil massive pathologische Veränderungen. Diese waren in den Alveolarsepten, dem Alveolar-Raum, dem Interstitium und an den Blutgefäßen zu beobachten.

Die Alveolarsepten waren zum Teil sehr stark verbreitert, einerseits bedingt durch ein interstitielles Oedem, andererseits dadurch, daß die Alveolarzellen vermehrt und vergrößert waren. In den Alveolen fiel ein homogenes eosinophiles Material auf. Um die Blutgefäße, besonders die mittleren und größeren, hatte sich ein perivaskuläres Oedem gebildet. Das gleiche Bild zeigte sich um die Bronchien in Form eines peribronchialen Oedems. Auch im interstitiellen Gewebe wurde ein Oedem beobachtet.

Überblähte alveoläre Bezirke, meist subpleural gelegen, mit einzelnen Einrissen der Alveolarsepten und aufgesplitterten Enden wechselten mit anderen Lungenbereichen ab, in denen die Alveolen kaum entfaltet oder fast luftleer erschienen. Die kleineren Blutgefäße, besonders die Kapillaren, waren durchweg erweitert, teils mittelstark, teils sehr stark und auch sehr blutreich. Bei den größeren Gefäßen war dieser Befund nicht so deutlich ausgeprägt, jedoch konnte auch hier immer wieder eine Erweiterung mit entsprechender Blutfülle beobachtet werden. In Abb. 2 auf S. 13 und in Abb. 3 auf S. 14 sind einige der genannten Befunde fotografisch dargestellt.

6. Gruppe (hyperbarer Sauerstoff, mit Medikation):

Die Tiere dieser Gruppe zeigten ebenfalls pathologische Veränderungen der Septen, der Alveolen, des Interstitiums und an den Blutgefäßen. Die Veränderungen waren bezüglich Schweregrad und Häufigkeit der Befunde deutlich weniger stark ausgebildet als bei den Tieren der Gruppe 5. Die Septen waren nicht so stark verbreitert wie bei den Tieren der Gruppe 5. Es zeigte sich nur bei 2 Tieren ein stärkeres alveoläres Oedem. Perivaskuläre, peribronchiale und interstitielle Oedeme waren seltener und weniger ausgeprägt (Abb. 4 S. 15). Die bei der Gruppe 5 beschriebenen Atelektasen waren hier etwas häufiger. Hinsichtlich des Blutgehaltes zeigte sich zwischen den Gruppen 5 und 6 kein Unterschied.

Auffallend war, daß bei den Gruppen 5 und 6 (Sauerstoff, hyperbar) die pathologischen Befunde in den einzelnen Strukturen der Lunge des gleichen Tieres nicht in gleicher Stärke ausgebildet waren. So war bei manchen Tieren ein ausgeprägtes alveoläres Oedem, dagegen ein perivaskuläres und peribronchiales Oedem geringer ausgebildet und das interstitielle Oedem fehlte. Bei anderen Tieren war die Verbreiterung der Septen deutlicher ausgeprägt, hier fehlte dann ein alveoläres Oedem, bisweilen fehlte auch jegliche Art von Oedemen. In anderen Lungen waren die Septen nicht auffallend verbreitert. Ein alveoläres Oedem fehlte, aber das perivaskulär lokalisierte Oedem war stark ausgeprägt.

	Tier Nr.	Verbreiterung der Septen	Alveol. Oedem	Perivasc. Oedem	Peribronch. Oedem	Interstit. Oedem	Akutes Emphysem	Hyperämie
Normobar	A 1	gering	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
	A 2	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
ohne	A 3	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
	A 4	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
Medikation	A 5	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
Normobar	D 1	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
	D 2	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
mit	D 3	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
	D 4	gering	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
Medikation	D 5	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
Preßluft	B 1	gering	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
	B 2	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
ohne	B 3	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
	B 4	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
Medikation	B 5	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	gering	fehlt
Preßluft	E 1	mittelstark	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
	E 2	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	gering	fehlt
mit	E 3	gering	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	gering	fehlt
	E 4	gering	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
Medikation	E 5	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt
hyperbarer	C 1	stark	fehlt	gering	gering	gering	fehlt	mittelstark
Sauerstoff	C 2	stark	stark	gering	gering	fehlt	fehlt	mittelstark
	C 3	gering	fehlt	gering	gering	fehlt	fehlt	fehlt
ohne	C 4	mittelstark	gering	gering	gering	gering	fehlt	gering
Medikation	C 5	stark	stark	gering	gering	fehlt	fehlt	stark
	C 6	mittelstark	gering	gering	gering	fehlt	gering	stark
	C 7	gering	fehlt	mittelstark	gering	gering	gering	gering
	C 8	mittelstark	fehlt	gering	gering	fehlt	fehlt	gering
	C 9	stark	gering	gering	fehlt	fehlt	fehlt	stark
	C 10	gering	fehlt	gering	gering	gering	gering	stark
hyperbarer	F 1	gering	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	gering	fehlt
Sauerstoff	F 2	stark	gering	fehlt	fehlt	fehlt	gering	fehlt
	F 3	gering	fehlt	mittelstark	mittelstark	fehlt	fehlt	mittelstark
mit	F 4	stark	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	stark
Medikation	F 5	gering	fehlt	fehlt	gering	gering	fehlt	stark
	F 6	gering	fehlt	gering	gering	gering	fehlt	stark
	F 7	stark	gering	fehlt	gering	fehlt	gering	fehlt
	F 8	mittelstark	fehlt	gering	fehlt	fehlt	gering	stark
	F 9	mittelstark	fehlt	fehlt	fehlt	fehlt	gering	mittelstark
	F 10	stark	fehlt	gering	fehlt	fehlt	gering	stark

Erklärungen zur nebenstehenden Tabelle:

In den einzelnen Spalten sind die pathologischen Befunde der Lunge genannt. Sie wurden in vier Graden quantifiziert: fehlt, gering, mittelstark und stark. Der Befund der Blut-aspiration wurde weggelassen, da er nur bei den Tieren der Gruppe 1 und 3 zu beobachten war und somit ganz offensichtlich auf die Tötungsart (Rückenmarksquetschung vor der Dekapitation) zurückzuführen ist. Die durchgeführte Medikation erweist sich somit nicht als sicherer Schutzeffekt, denn auch bei diesen Tieren waren die gleichen pathologischen Veränderungen zu erheben. Wenn man auch nicht von einem sicher nachweisbaren Schutzeffekt sprechen kann, so läßt sich nicht übersehen, daß bezüglich des Oedems, besonders aber beim perivasalen und peribronchialen Oedem, die prämedizierten Tiere viel seltener ein solches aufweisen.

A

B

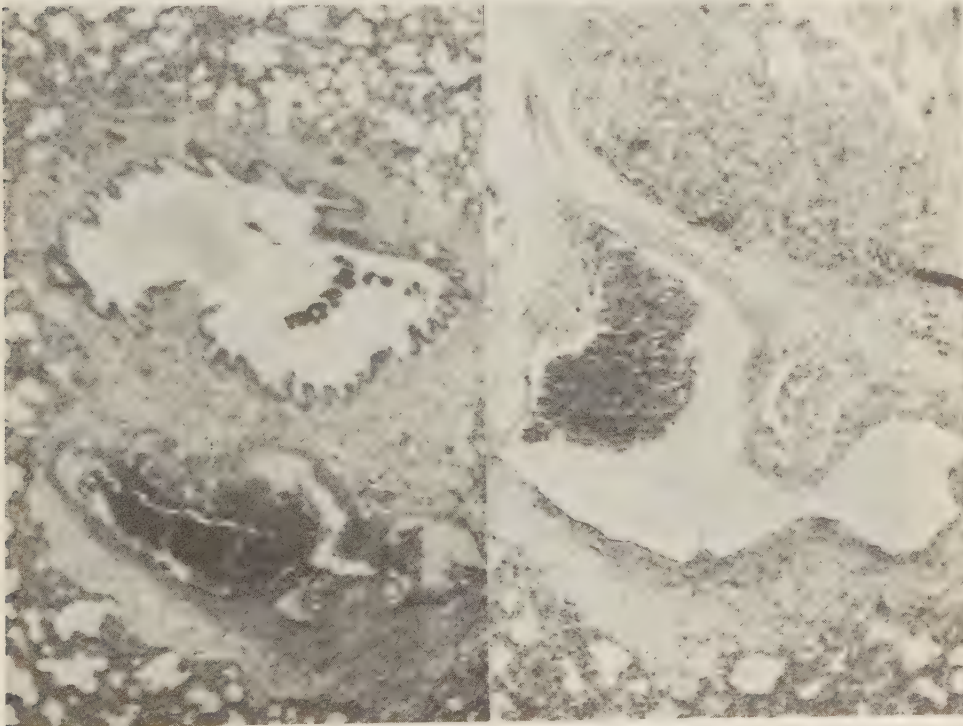


Abb. Nr. 2 Mikroskopischer Lungenbefund der Gruppe 5

(hyperbarer Sauerstoff, ohne Medikamente)

Hämatoxilin-Eosinfärbung

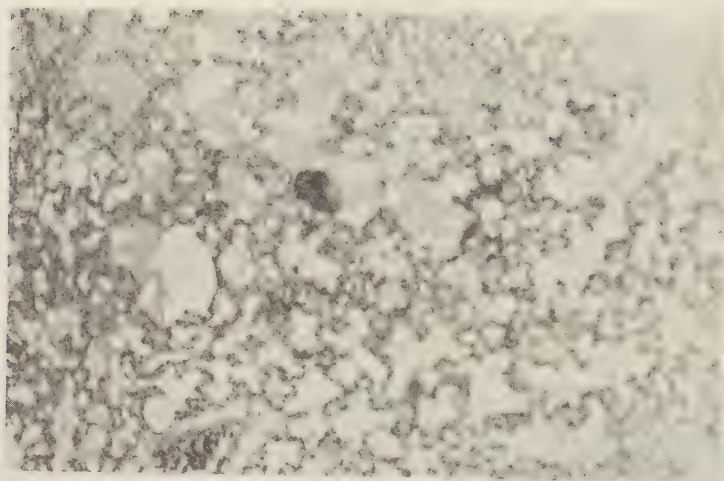
Vergrößerung A: 1:120

B: 1:120

Man erkennt das peribronchiale (A), perivasale (B) Oedem,

ebenso die auffällige Septumverdickung (A, B).

A



B

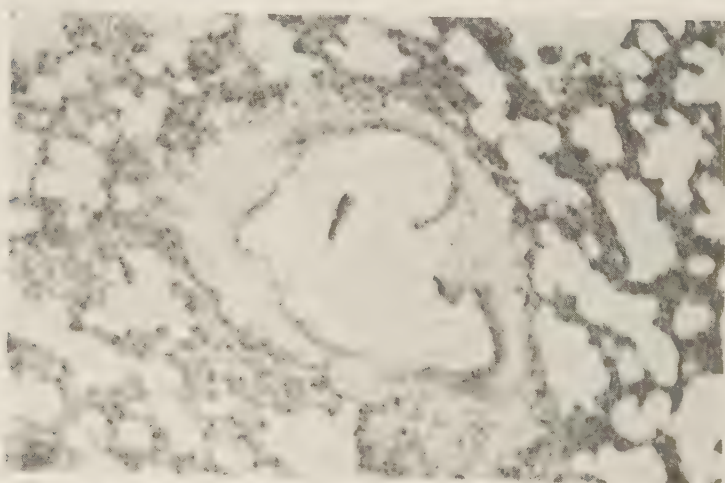


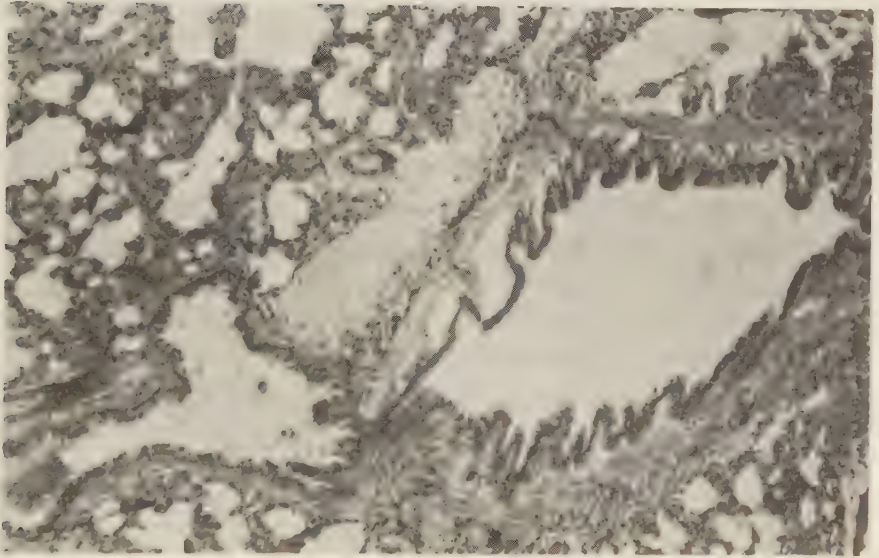
Abb. Nr. 3 Mikroskopischer Lungenbefund der Gruppe 5
(hyperbarer Sauerstoff, ohne Medikamente)
Hämatoxilin-Eosinfärbung
Vergrößerung A: 1:120 B: 1:160
Man erkennt alveoläres Oedem (A),
Verbreiterung der Septen (B),
perivaskales und interstitielles Oedem (B).

Abb. Nr. 4 Mikroskopischer Lungenbefund der Gruppe 6
(hyperbarer Sauerstoff, mit Medikation)

Hämatoxilin-Eosinfärbung

Vergrößerung: 1 : 160

Man erkennt peribronchiales, perivasales, interstitielles
Oedem; außerdem verdickte Septen.



3.3.2. Mikroskopische Befunde am Herzen

1. Gruppe (normobar, ohne Medikation):

In den histologischen Präparaten zeigten sich keine pathologischen Veränderungen. Bei einigen Tieren erscheinen die Kapillaren etwas erweitert, jedoch ohne wesentliche Blutfülle.

2. Gruppe (normobar, mit Medikation):

Hier ist der gleiche Befund zu erheben.

3. Gruppe (Preßluft, ohne Medikation):

Hier ist der gleiche Befund zu erheben.

4. Gruppe (Preßluft, mit Medikation):

Hier ist das gleiche Bild wie bei der 1. Gruppe ausgebildet.

5. Gruppe (hyperbarer Sauerstoff, ohne Medikation):

Die Kapillarhyperämie war bei einigen Tieren etwas deutlicher und hier auch verbunden mit einer etwas stärkeren Blutfülle. Bei anderen Tieren dagegen kein auffälliger Befund.

6. Gruppe (hyperbarer Sauerstoff, mit Medikation):

Der Befund war bei allen 10 Tieren wie bei der fünften Gruppe ausgebildet. Keine Veränderungen, insbesondere an der Muskelfaser selbst.

4. DISKUSSION

4.1. ALLGEMEINES

Ziel der durchgeführten experimentellen Untersuchungen war es, zur Morphologie der Lungen- und Myocardschädigung im Rahmen der Sauerstoffvergiftung, zum möglichen Schutzeffekt einer medikamentösen Behandlung mit Regitin und Luminal und zur Frage der Ätiologie der Sauerstoffvergiftung Stellung zu nehmen. Bedingt durch diese Fragestellung war es notwendig, 6 Tiergruppen zu bilden. Diese Vielfalt der Gruppen läßt sich jedoch bei der Auswertung angesichts der isolierten Fragestellungen reduzieren. Es sollen die Gruppen 1 - 4 (nämlich die jeweils unter atmosphärischer Zusammensetzung der Luft, unter normobaren und hyperbaren Bedingungen sowie mit und ohne Prämedikation) als Vergleichsgruppen angesehen werden. Diese Einteilung ergibt sich zwanglos, nicht nur von Seiten der Versuchsanordnung, sondern auch von Seiten der im einzelnen erhobenen Befunde.

Die einzigen Befunde, die unter dieser Betrachtung aus dem Rahmen fallen, sind die Blutaspirationen in den Bronchien der Tiere der Gruppen 1 und 3. Diese Tiere wurden, da sie sich nicht in Narkose befanden und auch sonst nicht geschädigt waren (wie z.B. die Gruppe 5 - hyperbarer Sauerstoff -), vor der Dekapitation durch Rückenmarksquetschung gelähmt, vielleicht auch hierbei schon der Exitus eingeleitet. Offensichtlich kam es bei der Rückenmarksquetschung auch zu einer Kompression der Halsorgane auf würgedähnlicher Basis und damit zu einer akuten Stauung im Kopf- und Halsbereich und damit zu Blutaustritten und nachfolgender Aspiration in die Bronchien. Da eine solche Fragestellung jedoch nicht bestand, wurde bei der Obduktion auf diese Befunde nicht besonders geachtet und eventuelle schon makroskopisch erkennbare Befunde auch nicht festgehalten. Im weiteren wird daher auch der Befund der Blutaspiration außer Betracht gelassen.

4.2. DISKUSSION DER LUNGENBEFUNDE DER SAUERSTOFFVERGIFTETEN TIERE

Betrachtet man die im einzelnen erhobenen pathologischen Befunde, so finden sich alle an den verschiedenen histologischen Lungenstrukturen beschriebenen Veränderungen. Es sei hier nur noch einmal auf die im einzelnen erhobenen Befunde hingewiesen:

Verbreiterung der Alveolarsepten,
Oedembildung (intraalveolär, perivascular, peribronchial, interstitiell),
Akutes Emphysem,
Hyperämie.

Insgesamt sind die Veränderungen als sehr gering zu bezeichnen. Bei der mikroskopischen Untersuchung konnten die eingangs genannten Veränderungen jedoch einwandfrei festgestellt werden. Sie sind gesichert, da sie von einem Zweituntersucher, ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit der einzelnen Präparate, bestätigt wurden. Ausgedehnte schwerwiegende Veränderungen, wie sie BEAN, CROPP, KÜHN, LIEBEGOTT, PICHOTKA, NASSERI, ORZECOWSKI u.a. (11, 49, 107, 112, 130, 136, 142) beschrieben, konnten bei dieser Kurzzeitstudie nicht beobachtet werden.

Außerdem fiel auf, daß bei Ausbildung eines ausgeprägten alveolären Oedems die anderen Oedemarten oft viel weniger stark vorhanden waren. Weiterhin waren bei starken pathologischen Veränderungen in einem Lungenbereich andere Bezirke der gleichen Lunge wiederum nur wenig verändert. Diese Auffälligkeit ist von besonderer Bedeutung, weil die Tiere klinisch, insbesondere von Seiten des Zentralnervensystems, das typische Bild einer schweren Sauerstoffvergiftung erkennen ließen. Es war nicht nur an Hand des klinischen Bildes auf einen schweren Grad der Vergiftung zu schließen, sondern auch die zuvor durchgeführten orientierenden Untersuchungen über die Sauerstoffempfindlichkeit des benutzten Tierstammes zeigten dies. Bei den Voruntersuchungen (114) ergab sich, daß bei gleichem Druck, aber nur einer verlängerten Expositionszeit um 1/2 bis 1 Stunde die ersten Todesfälle zu beobachten waren. Es handelt sich hier um die akut verlaufende Form der Sauerstoffvergiftung, die, wie viele andere akute Vergiftungen, nur geringe morphologische Veränderungen an den Organen bewirkt.

Hieraus ergibt sich schon der Hinweis, daß der Todeseintritt nicht allein als Komplikation der pathologischen Lungenveränderungen angesehen werden kann. Diese Schlußfolgerung ist insofern von Bedeutung, da man den Todeseintritt und überhaupt die Ätiologie der hyperbaren Sauerstoffvergiftung als eine Folge einer schweren Lungenfunktionsschädigung interpretiert hat. Es ist im Verlaufe der Zeit der Begriff des "Lorrain-Smith Effektes" (171) herausgearbeitet worden. Hiernach handelt es sich bei der hyperbaren Sauerstoffvergiftung dem Grunde nach um eine Hypoxydase, deren Ursache in der Störung der Gasaustauschfunktion der Lunge begründet ist. Alle übrigen pathologischen Befunde seien ätiologisch auf diese Hypoxydase zurückzuführen.

Beim Studium der soweit verfügbaren Literatur mußte festgestellt werden, daß sich in den letzten Jahren die Ansichten häufen, daß die Ätiologie der hyperbaren Sauerstoffvergiftung nicht über den "Lorrain-Smith Effekt" erklärt werden kann. DÜLLMANN (55) spricht sogar davon, daß der "Lorrain-Smith Effekt" ausgeschlossen sei.

Wie aus vielen Untersuchungen bekannt ist, bestehen Wechselbeziehungen zwischen einer zentral-nervösen und einer Lungenschädigung (13, 14, 85, 88, 120). So hat man auch als weiteren Faktor beim Zustandekommen der pathologischen Lungenveränderungen dem Krampfgeschehen eine Ursache zugeschrieben.

NOLTE ist jedoch der Auffassung, daß eine solche Wechselbeziehung nicht besteht. Auch anhand der hier dargelegten experimentellen Untersuchungsergebnisse besteht im Rahmen der Sauerstoffvergiftung kein Hinweis für einen solchen Zusammenhang. Die Lungenveränderungen sind bei den mit Luminal vor dem Krampf geschützten Tiere in gleicher Art wie bei den ungeschützten Tieren ausgebildet. Auch REICH (148) ist der Auffassung, daß "convulsions are not necessary for lung to be damaged".

Abschließend muß somit in Übereinstimmung mit den neueren Forschungsergebnissen anderer Autoren gesagt werden, daß es den "Lorrain-Smith Effekt" nicht gibt.

4.3. DISKUSSION DER HERZBEFUNDE DER SAUERSTOFFVERGIFTETEN TIERE

In den histologischen Präparaten des Myocards der hier untersuchten Ratten waren, abgesehen von einer mittelmäßig ausgeprägten Kapillarerweiterung, keine Besonderheiten zu erkennen. Da die Erweiterung der kleinen Blutgefäße aber bei den Tieren, die mit hyperbarem Sauerstoff behandelt worden waren, als auch bei den Kontrolltieren vorhanden war, kann auch dieser Befund nicht als spezifisch, sauerstofftoxisch angesehen werden.

Es ist auffallend, daß nach der hyperbaren Sauerstoffbehandlung experimentell an der Lunge und auch am Gehirn histopathologische Befunde beschrieben wurden, während über Veränderungen am Myocard wenig berichtet wird. Die Durchblutung und auch der Sauerstoffverbrauch des Myocards sinkt unter der hyperbaren Oxygenation ab (84, 124, 143, 147, 184, 185). GOLD (66), der an Mäusen die bekannten Veränderungen der Lunge nachweisen konnte, fand jedoch am Herzen keine morphologischen Veränderungen. Nur PICHOTKA, KÜHN und LIEBEGOTT (112, 139, 142) stellten Veränderungen am Herzmuskel des Kaninchens fest. Nicht bei allen Tieren fanden sie ausgedehnte Nekrosen mit scholligem Zerfall der Muskelfasern, Verlust der Querstreifung, Kernschwund und Einwucherung von Leuko-

zyten und Fibroblasten. PICHOTKA und KÜHN wählten eine Sauerstoffkonzentration von 90 %, einen Druck von 5 ata und eine Exposition von 7 Stunden. Die Autoren erklären die Befunde aufgrund der Ähnlichkeit zum Sauerstoffmangeleffekt als hypoxisch bedingt. PICHOTKA und KÜHN fanden bei einem Meerschweinchen einen einzelnen Herd mit Strukturverlust der Muskelfasern und vereinzelt Leukozyten. Sie hielten den Befund aber nicht typisch für eine hypoxämische Nekrose und glaubten, daß dieser Befund keine Beziehung zu den Versuchsbedingungen habe. Selbst nach einer Expositionszeit von 7 Tagen unter normobaren Bedingungen und einer Sauerstoffkonzentration von 80 - 87 % fand LIEBEGOTT (112) nur bei einem Kaninchen eine einzelne Nekrose, die er jedoch nicht als eine Sauerstoffschädigung interpretierte. An den Herzen von Maus, Ratte, Hund, Katze und Meerschweinchen konnten diese Autoren keine Veränderungen nachweisen.

PICHOTKA, KÜHN und LIEBEGOTT sind der Auffassung, daß das Myocard des Kaninchens am empfindlichsten auf Sauerstoff reagiere. Die anderen Tiere, insbesondere aber die Ratte, seien am widerstandsfähigsten.

Zusammenfassend ist somit zu sagen, daß die am Herzen gewonnenen Befunde in Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Autoren eine Schädigung nicht erkennen lassen. Es ist aber schon allein aufgrund der EKG-Veränderungen (24) eine zumindestens funktionelle Schädigung zu vermuten. Mit enzymhistochemischen Methoden war es dann auch möglich, eine Schädigung nachzuweisen (116, 178), die von WALTHER als eine frühe, vermutlich noch reversible Schädigung interpretiert wird.

4.4. DISKUSSION DES SCHUTZEFFEKTES

Zur Aufklärung der Genese und schließlich auch als deren Ergebnis zur praktisch-klinischen Schutzanwendung wurde bisher der Einfluß einer Vielzahl von Substanzen auf das Bild der hyperbaren Sauerstoffvergiftung untersucht.

Das augenfälligste und geradezu erschütterndste klinische Symptom der hyperbaren Sauerstoffvergiftung ist der Krampfanfall. Es ist naheliegend, diesen mit einem zentral dämpfenden Medikament - z.B. Barbituratabkömmlinge - zu unterdrücken. Daß dies ohne weiteres möglich ist, haben nicht nur diese hier dargestellten, sondern auch schon früher durchgeführte Untersuchungen nachgewiesen (13, 14, 15, 136). Für das zunächst geschädigte Organ - das Zentralnervensystem - mag zwar vom klinischen Bild her der Eindruck des vollkommenen Schutzes bestehen; jedoch nicht vom morphologisch-histologischen Standpunkt

aus. Hiernach sind auch bei durch Anaesthetie krampfgeschützten Tieren die gleichen Ganglienzellveränderungen zu beobachten (13, 14, 15, 55, 136).

Die Schutzfunktion einer Prämedikation mit Barbituraten auf die Lungenveränderungen durch Unterdrückung der zentral-nervösen pulmonalen Verbindung ist anhand der hier dargestellten Untersuchungen keinesfalls in vollem Umfange zu bejahen. BEAN und NOLTE (13, 14, 15, 136) meinen, daß diese Prämedikation die schweren Auswirkungen auf die Lunge verhindere, während JAMIESON (87) der Auffassung ist, daß dies keinesfalls nachweisen sei. Entsprechend den hier gewonnenen Ergebnissen vermag man sich nicht eindeutig zu der einen oder anderen extremen Auffassung zu bekennen. Ein absoluter Schutz besteht sicher nicht. Es fällt aber bei genauer Durchsicht der Befundtabellen (siehe S. 13) auf, daß die einzelnen pathologischen Veränderungen bei der Gruppe 5 - also den prämedizierten Tieren - insgesamt etwas schwächer ausgebildet sind. Dabei ist wiederum auffallend, daß der Befund des Oedems - besonders das peribronchiale und perivasale - sehr oft etwas geringer ausgebildet ist.

Bei der Klärung dieser Frage sind die Untersuchungen von GERSHMANN et al. (63), BEAN (12) und DUBOIS (53) von besonderer Bedeutung, die nach Hypophysektomie (53) oder Adrenalektomie (12, 53, 63) geringere Lungenschäden beobachteten. Cortison jedoch verstärkt die Lungenschäden (12, 63, 69). GERSHMANN und Mitarb. (63) stellen weiterhin fest, daß eine Entfernung des Nebennierenmarkes zwar einen Schutz gegen den hyperbaren Sauerstoff bedeutet, daß aber nach Entfernung der ganzen Nebenniere der Schutz beträchtlich größer war. Applikationen von Cortison und Nebennierenrindenextrakt hoben den Schutz nach Nebennierenentfernung wieder auf.

Die Nebennierenrinde und das Nebennierenmark haben nach der Auffassung dieser Autoren eine große Bedeutung beim Zustandekommen der hyperbaren Sauerstoffintoxikation. Auf diese Erfahrung aufbauend, testeten sie sympatholytische Substanzen, wie Diphenyline, und stellten einen Schutzeffekt gegen hyperbaren Sauerstoff fest. Zu gleichen Ergebnissen kamen sie bei Applikationen der Parasympathomimetika Doryl und Mecholyl.

Sympathomimetika wie Epinephrin, Norepinephrin einerseits und parasympatholytische Substanzen wie Atropin andererseits, vergrößerten jedoch die Empfindlichkeit gegenüber hyperbarem Sauerstoff.

Zu gleichen Ergebnissen kam NOLTE (136) und SCHNAKENBURG (161), die das Sympatholytikum Phentolamin, einen Alpha-Rezeptorenblocker, verwendeten und damit einen

Schutzeffekt für die Lunge erreichten. JOHNSON et al. (94) erprobten Ganglienblocker wie TEAC und Hexametonium an Ratten und sahen bei den Tieren eine Abnahme der Krämpfe, der Lungenschäden und auch der Todesfälle. Mit peripher angreifenden sympatholytischen Substanzen erreichten sie ebenfalls einen Rückgang der Lungenschäden. Nach der Meinung dieser Autoren ist die vermehrte Aktivität des sympathischen Nervensystems der primäre Faktor für die Entstehung des pulmonalen Oedems.

WOOD und Mitarb. (188, 189, 190) sind aufgrund ihrer experimentellen Untersuchungen der Meinung, daß über die Aktivierung von Sympathicuszentren und der daraus resultierenden Vasokonstriktion das linke Herz überlastet sei und so das pulmonale Oedem entsteht. Sie stellten fest, daß Substanzen, die den Sympathicus blockieren, das Entstehen eines pulmonalen Oedems verzögerten oder sogar verhinderten, sympathomimetische Stoffe, wie Amphetamin und L-Dopa, aber entgegengesetzte Resultate bewirkten.

Ansichts dieser Angaben in der Literatur, in Verbindung mit den im einzelnen dargestellten Untersuchungsergebnissen, ist es naheliegend, die zwar nicht statistisch abzusichernde, aber doch zu vermutende Schutzwirkung zumindest hinsichtlich der Oedembildung, auf das bisher angewandte Sympatholytikum Regitin zurückzuführen.

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, daß eine kombinierte Luminal-Regitin-Prämedikation einen gewissen Schutzeffekt gegenüber Lungenschäden bewirkt. Dieser Schutzeffekt scheint primär die Oedembildung zu betreffen, wobei ätiologisch wahrscheinlich das Regitin die eigentliche Wirksubstanz darstellt.

Der Übersicht halber soll erwähnt werden, daß sich eine Diskussion einer eventuellen Schutzwirkung gegenüber dem Myocard erübrigt, da unter der hyperbaren Sauerstoffbehandlung am Myocard keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden konnten.

4.5. ALLGEMEINE SCHLUSSFOLGERUNGEN

In einem experimentellen Beitrag zur hyperbaren Sauerstoffvergiftung darf die Rolle des Kohlendioxyds nicht unerwähnt bleiben. Vor allem aber auch deshalb, weil nach Ansicht älterer Autoren über das Verhalten des Kohlendioxyds Hinweise auf den "Lorrain-Smith Effekt" zu gewinnen sind.

In der hier dargelegten Untersuchung beträgt der Sauerstoffpartialdruck in der Einatmungsluft knapp 2.900 mm Hg - im Gegensatz zu normobaren Luftbedingungen mit knapp

160 mm Hg -. Diese Erhöhung um das ca. 18-fache betrifft in gleichem Verhältnis auch den im arteriellen Blut physikalisch gelösten Sauerstoff (111 a). Das führt dazu, daß die Zellen und Gewebe ihren Sauerstoffbedarf aus dem physikalisch gelösten Anteil decken. Der chemisch an das Hämoglobin gebundene Anteil bleibt unberührt.

Das Hämoglobin vermag somit keine Kohlensäure mehr aufzunehmen und tritt als Oxyhämoglobin in die venöse Strombahn über. Das bedeutet einen Wegfall des Sauerstoffmangelreizes auf die Chemorezeptoren des Glomus caroticus und damit eine negative Beeinflussung der Atemregulation (5, 47, 72, 73, 123).

Aus den genannten Gründen kommt es zur Kohlendioxidyretention im Gewebe (64, 129), jedoch nicht oder nur verzögert im Blut. Im Blut entwickelt sich eine metabolische Acidose (109, 178), was wiederum darauf hinweist, daß nicht die Lunge primär geschädigt ist, sondern der intermediäre Stoffwechsel sowie der Stoffwechsel der peripheren Organe selbst.

Faßt man die gesamten Ergebnisse unter Berücksichtigung der erwähnten Literatur zusammen, so muß gesagt werden, daß die Aufrechterhaltung der ätiologischen Grundlage der Sauerstoffvergiftung, nämlich auf der Basis des "Lorrain-Smith Effektes", nicht gerechtfertigt ist. Alle Befunde sprechen gegen einen solchen Mechanismus der hyperbaren Sauerstoffvergiftung. Als besonders geeignet, diese Ätiologie auszuschließen, sind die hier dargelegten Untersuchungsergebnisse zu nennen. Es handelt sich um eine hoch akut verlaufende Vergiftung ohne tiefgreifende Lungenveränderungen. Die Frage nach der Genese dieser Schädigung ergibt sich anhand der folgenden Überlegungen, die auch durch entsprechende morphologische und biochemische Untersuchungen gestützt werden.

Hinsichtlich des typischen Befundes der Atelektasenbildung gab MASSION (121) die Erklärung, daß die Beatmung mit reinem Sauerstoff zur Elimination des Stickstoffes in den Alveolen führe. Wenn dann der Sauerstoff resorbiert wird - Sauerstoff wird schneller resorbiert als Stickstoff - kommt es zu einer leichten Vakuumerscheinung, die eine Atelektase bewirke.

HAYEK (78) beobachtete, daß sich die Alveolarepithelzellen durch auf sie einwirkende Reize stark verändern können. Die membranartigen Fortsätze der Alveolarepithelzellen, die sich über die Kapillaren ausbreiten, können sich auf Sympathicusreizung zurückziehen und abkugeln, durch Parasympathicusreizung jedoch wieder über die

Kapillaren ausbreiten. Ziehen sich nun die Fortsätze nach Sympathicusreizung im Rahmen einer hyperbaren Oxygenation zurück und kugeln sich ab, so verringert sich die Dicke der Membran, d.h., der alveolären Diffusionsstrecke. Es kommt zum Flüssigkeitsaustritt durch die Kapillarwand und zum alveolären Oedem. So ist es zu erklären, daß einerseits Adrenalektomie, andererseits Sympathicolytika, Ganglienblocker und ähnlich wirkende Medikamente einen Schutzeffekt für die Lunge bedeuten.

Es kommt hier aber sicher noch der bereits erwähnte Umstand der Schädigung des Surfactant hinzu (91, 186), der wahrscheinlich auf einer Lipidperoxydation beruht (83, 91, 122, 186). Hinsichtlich der Frage, ob es sich um eine Peroxydation handelt, gibt es auch verneinende Ansichten, jedoch einig ist man sich hinsichtlich des Auftretens pathologischer Lipidkörper im Surfactant (135). Eine Peroxydation der Lipide und damit eine tiefgreifende Störung des Lipidstoffwechsels ist unter der hyperbaren Sauerstoffexposition auch für andere Organe nachgewiesen, so z.B. für das Gehirn (16, 43, 77, 90, 93, 97, 187, 194). Die unter hyperbarer Sauerstoffbehandlung auftretende Resistenzschwäche der Erythrozyten führen KANN und Mitarb. auf eine Membranschädigung infolge Lipidperoxydation zurück (95-97, 125, 167). Auch in der Leber und im Fettgewebe findet sich unter Erhöhung der Sauerstoffpartialspannung eine Störung des Lipidstoffwechsels (60-62). Aber nicht nur die Lipide, sondern auch andere Substanzen wie Ascorbinsäure oder Sulfhydrylkörper werden durch hyperbaren Sauerstoff peroxydiert (77). Hieraus resultieren unterschiedliche toxische Effekte, wie Störungen der Permeabilität und Schwellung der Mitochondrien (30, 168), strukturelle Veränderungen der Mikrosome (150) und Schädigung von Enzymen und Proteinen (119, 154, 155).

Diese aufgezeigten Stoffwechselstörungen erklären auch die Entstehung einer allgemeinen Membran- und Endothelschädigung und damit auch die Entstehung des peribronchialen und perivasalen Oedems als eine Permeabilitätsstörung der Kapillaren mit vermehrter Durchlässigkeit.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgabe dieser Untersuchungen war es, die durch eine hyperbare Oxygenation bedingten morphologischen Veränderungen an Herz und Lungen der Ratte im Verlaufe einer Kurzzeitexposition zu untersuchen. Die Expositionsbedingungen waren 3,8 ata, 98 - 99 % Sauerstoff über 4 bzw. 6 Stunden und lagen damit im toxischen Bereich. Weiterhin sollte der Schutzeffekt einer Prämedikation mit Luminal und Regitin überprüft werden.

Die Untersuchungen ergaben, daß die pathologisch-histologischen Lungenveränderungen angesichts des ausgeprägten klinischen Vergiftungsbildes sehr gering sind. Das führende klinische Symptom der Sauerstoffvergiftung - der Krampfanfall - konnte eindeutig verhindert werden. Dies wird auf die Wirkung des Luminals zurückgeführt. Die morphologischen Lungenveränderungen jedoch zeigten bis auf die Oedembildungen keine Unterschiede zwischen prämedizierten und nicht medizierten Tieren. Hinsichtlich der Oedembildungen - die wie alle anderen Befunde ebenfalls gering ausgebildet waren - hat es den Anschein, daß in den Lungen der prämedizierten Tiere das Oedem etwas geringer ausgebildet ist. Es wird dies auf die Wirkung des Regitin zurückgeführt.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren ist weiterhin zu schließen, daß der sogenannte "Lorrain-Smith Effekt" nicht die Grundlage der Sauerstoffvergiftung darstellt. Es handelt sich hier vielmehr um eine allgemeine Stoffwechselschädigung des gesamten Organismus.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAMSON, I.Y.R., BOWDEN, D.H. and WYATT, J.P.: Oxygen poisoning in mice. Ultrastructural and surfactant studies during exposure and recovery. *Arch. Path.* 90; 463-472 (1970)
2. ALLGOOD, M.A. and HOLMES, D.D.: Oxygen under high pressure and experimental tetanus. *Aerospace Med.* 38; 169-170 (1967)
3. ALVIS, H.J.: Hyperbaric oxygen therapy of gas gangrene. *J. amer. med. Ass.* 218; 445 (1971)
4. AMBUS, C.M., PICKREN, J.W., WEINTRAUB, D.H., NISWANDER, K.R., AMBRUS, J.L., RODBARD, D. and LEVY, J.C.: Studies on hyaline membrane disease, oxygen induced hyaline membrane disease in guinea pigs. *Biol. Neonat.* 12; 246-260 (1968)
5. BALDWIN, E., COURNAND, A. and RICHARDS, D.W.: Pulmonary insufficiency. III. A study of 122 cases of chronic pulmonary emphysema. *Medicine* 28; 201-237 (1949)
6. BALENTINE, J.D. and GUTSCHE, B.B.: Central nervous system lesions in rats exposed to oxygen at high pressure. *Amer. J. Path.* 48; 107-127 (1966)
7. BARNARD, E.E.P.: Oxygen toxicity. *Proc. roy. Soc. Med.* 64; 874-876 (1971)
8. BARTER, R.A., FINLAY-JONES, L.R. and WALTERS, M.N.-J.: Pulmonary hyaline membrane- sites of formation in adults lungs after assisted respiration and inhalation of oxygen. *J. Path. Bact.* 95; 481-488 (1968)
9. BEAN, J.W.: Effect of high oxygen pressures on blood acidity, oxygen consumption, volumen flow of blood and respiration. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 26; 832 (1929)
10. BEAN, J.W.: Effects of oxygen at increased pressure. *Physiol. Rev. Washington* 25; 1-47 (1945)
11. BEAN, J.W.: General effects of oxygen at high tension. *Aerospace Med.* 35; 564-566 (1965)
12. BEAN, J.W., JOHNSON, P.C.: Adrenocortical response to single and repeated exposure to oxygen at high pressure. *Amer. J. Physiol.* 179; 410-414 (1954)
13. BEAN, J.W. and ZEE, D.: Metabolism and the protection by anaesthesia against toxicity of O₂ at high pressure. *J. appl. Physiol.* 20; 525-530 (1965)
14. BEAN, J.W. and ZEE, D.: Influence of anaesthesia and CO₂ on CNS and pulmonary effects of O₂ at high pressure. *J. appl. Physiol.* 21; 521-526 (1966)
15. BEAN, J.W., ZEE, D. and THOM, B.: Pulmonary changes with convulsions induced by drugs and oxygen at high pressure. *J. appl. Physiol.* 21; 865-872 (1966)

16. BECKER, N.H. and GALVIN, B.F.: Effects of oxygen-rich atmospheres on cerebral peroxides. *Aerospace Med.* 33; 985-987 (1962)
17. BECKMAN, D.L. and WEISS, H.: Hyperoxia compared to surfactant washout on pulmonary compliance in rats. *J. appl. Physiol.* 26; 700-709 (1969)
18. BEHNKE, A.R.: Problems in the treatment of decompression sickness (and traumatic air embolism). *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 117; 843-859 (1965)
19. BEHNKE, A.R., SHAW, L.A., SHILLING, C.W., THOMSON, R.M. and MESSER, A.C.: Studies on effects of high oxygen pressure: effect of high oxygen pressure upon carbondioxide and oxygen content, avidity and carbondioxide combining power of blood. *Amer. J. Physiol.* 107; 13-20 (1934)
20. BEHNKE, A.R., JOHNSON, F.S., POPPEN, J.R. and MOTLEY, E.P.: The effect of oxygen on man at pressure from 1 to 4 atmospheres. *Amer. J. Physiol.* 110; 565-572 (1935)
21. BEHNKE, A.R., FORBES, H.S. and MOTLEY, E.P.: Circulatory and visual effects of oxygen at 3 atmospheres pressures. *Amer. J. Physiol.* 114; 436-442 (1936)
22. BENNETT, P.B. and GRAY, S.P.: Changes in human urine and blood chemistry during a simulated oxygen-helium dive to 1,500 feet. *Aerospace Med.* 42; 868-874 (1971)
23. BERT, P.P.: La pression barometrique. *Recherches de physiologie experimentale.* Masson, Paris 1878
24. BOHR, D.F. and BEAN, J.W.: Oxygen poisoning in cardiac tissue. *Amer. J. Physiol.* 126; 188-195 (1939)
25. BORNSTEIN, A.: Über Sauerstoffvergiftung. *Dtsch. med. Wschr.* 38; 1495-1497 (1912)
26. BOWDEN, D.H., DAVIES, E. and WYATT, J.P.: Cytodynamics of pulmonary alveolar cells in the mouse. *Arch. Path.* 86; 667-670 (1968)
27. BOWDEN, D.H., ADAMSON, I.Y.R. and WYATT, J.P.: Reaction of the lungcells to a high concentration of oxygen. *Arch. Path.* 86; 671-675 (1968)
28. BRADLEY, M.E. and VOROSMARTI, J.: Hematological changes resulting from hyperbaric oxygenation in divers and non-divers. *Aerospace Med.* 39; 493-497 (1968)
29. BRENK, H.A.S. van den, and JAMIESON, D.: Brain damage and paralysis in animals exposed to high pressure oxygen. Pharmacological and biochemical observations *Biochem. Pharmacol.* 13; 165-182 (1964)
30. BRESNICK, G.H.: Oxygen-induced visual cell degeneration in the rabbit. *Invest. Ophthal.* 9; 372-387 (1970)

31. BROOKSBY, G.A., DENNIS, R.L. and STALEY, R.W.: Effects of continuous exposure of rats to 100 per cent oxygen at 450 mmHg for 64 days. *Aerospace Med.* 37; 243-246 (1966)
32. BRUMMELKAMP, W.R.: Considerations on hyperbaric oxygen therapy of three atmospheres absolute for clostridial infections typ Welchii. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 117; 688-699 (1965)
33. BRUMMELKAMP, W.H., BOEREMA, J. and HOGENDIJK, J.L.: Treatment of clostridial infections with hyperbaric oxygen drenching: A report on 26 cases. *Lancet* 1; 235-238 (1963)
34. BURCHARD, E.: Hyperbare Oxygenation. *Ärztl. Praxis* XXI Jahrgang Nr. 84; 4483-4486 (1969)
35. BURGER, E.J.: Pulmonary mechanics associated with oxygen toxicity and a suggested physiological test for susceptibility to the effects of oxygen. *Aerospace Med.* 38; 507-513 (1967)
36. CABARROU, P.: Die Behandlung schwerer Druckfallkrankheiten. 3. Arbeitstagung über Druckfallkrankheiten. Deutsche Versuchsanstalt für Luft- und Raumfahrt e.V. Godesberg 18./19.4.68, veröffentl. in: Deutsche Luft- und Raumfahrt Forschungsbericht 69-58, September 1969
37. CAILAR, J. de, PUECH, P., SERRE, L. et LEFEBURE, F.: Traitement par l'oxygène hyperbare des artériopathies des membres inférieurs. *Sem. Hop. Paris* 51; 3150-3158 (1968)
38. CALDWELL, P.R.B., CEE, W.L., SCHILDKRAUT, H.S. and ARCHIBALD, E.R.: Changes in lung volume, diffusing capacity and blood gases in men breathing O₂. *J. appl. Physiol.* 21; 1477-1483 (1966)
39. CAMPBELL, J.A.: Effects of breathing oxygen at high pressures upon tissue gas tensions. *J. Physiol.* 68; VII P (1929)
40. CAMPBELL, J.A.: Oxygen poisoning and the thyroid gland. *J. Physiol.* 90; 91 p - 92 p (1937)
41. CASTREN, J.A.: Das Auge beim Frühgeborenen unter besonderer Berücksichtigung der retrolentalen Fibroplasie. *Klin. Wschr.* 37; 167-172 (1959)
42. CEDERBERG, A., HELLSTEIN, S. and MÖRNER, G.: Oxygen treatment and hyaline pulmonary membranes in adults. *Acta. path. microbiol. scand.* 64; 450-458 (1965)
43. CIOCATTO, E., BELLELLI, L., MORICCA, G., CAVALIERE, R. and ALFANA, A.: Experimental observations on OHP: Therapeutical uses of oxygen at high pressure and prevention of its toxicity. *Panminerva med.* 38; 424-427 (1966)
44. CLAMANN, H.D., BECKER-FREYSENG, H.: Einwirkung des Sauerstoffs auf den Organismus bei höherem als normalem Partialdruck unter besonderer Berücksichtigung des Menschen. *Luftfahrtmedizin* 4; 1-10 (1940)
45. CLAMANN, H.D., BECKER-FREYSENG, H. und LIEBEGOTT, G.: Das allgemeine Verhalten und die morphologischen Lungenveränderungen verschiedener Tierarten bei längerer Einwirkung erhöhten Sauerstoffteildruckes. *Luftfahrtmed.* 5; 17-23 (1941)

46. CLARKE, G.M., SANDISON, A.T. and LEDINGHAM, I. McA.: Acute pulmonary oxygen toxicity: A pathophysiological study at 1 and 2 atmospheres absolute (ata) in spontaneously breathing anaesthetized dogs. *Brit. J. Anaesth.* 41; 558-559 (1969)
47. COMROE, J.H., BAHNSON, E.R. and COATES, E.O.: Mental changes occurring in chronically anoxic patients during oxygen therapy. *J. amer. med. Ass.* 143; 1044-1048 (1950)
48. COTTRELL, T.S.: Electron microscopic alterations at the alveolar level in pulmonary edema. *Circulat. Res.* 21; 783-797 (1967)
49. CROPP, G.J.A.: Effect of high intra-alveolar O₂ tensions on pulmonary circulation in perfused lungs of dogs. *Amer. J. Physiol.* 208; 130-138 (1965)
50. CURDY, W.C. Mc, BELLER, J., COALSON, J.J. and GREENFELD, L.J.: Pulmonary oxygen toxicity in hemorrhagic shock. *Surg. Forum* 20; 49-50 (1969)
51. CUSICK, P.L., BENSON, O.O. and BOOTHBY, W.M.: Effects of anoxia and high concentration of oxygen on the retinal vessels. *Proc. Mayo Clinic* 15; 500-502 (1940)
52. DONALD, K.W.: Oxygen poisoning in man. *Brit. med. J.* 1947 I; 667-672 (1947)
53. DUBOIS, A.B.: Oxygen toxicity. *Anesthesiology* 23; 473-477 (1962)
54. DUBOIS, A.B., ARTHUR, B., TURAIDS, T., MAMMEN, R.E. and NOBREGA, F.T.: Pulmonary atelectasis in subjects breathing oxygen at sea level or at simulated altitude. *J. appl. Physiol.* 21; 828-836 (1966)
55. DÜLLMANN, J.: Hirnschädigung durch hyperbaren Sauerstoff in niedrigen Druckbereichen. *Acta anat.* 81; 113-118 (1972)
56. DURFEY, J.Q.: Post-mortum pulmonary changes occurring in mice exposed to 100 per cent oxygen at 47 mm Hg. *Aerospace Med.* 36; 46-50 (1965)
57. EDSTRÖM, J.-E. and RÖCKERT, H.: The effect of oxygen at high pressure on the histology of the central nervous system and sympathetic and endocrine cells. *Acta physiol. scand.* 55; 255-263 (1962)
58. EGGERS, G.W.N., PALEY, H.W., LEONARD, J.J. and WARREN, J.V.: Hemodynamic responses to oxygen breathing in man. *J. appl. Physiol.* 17; 75-79 (1962)
59. FELIG, Ph.: Oxygen toxicity; Ultrastructural and metabolic aspects. *Aerospace Med.* 36; 658-662 (1965)
60. FELLER, D.D., NEVILLE, E.D. and TALARICO, K.S.: Effects of prolonged continuous exposure to 100 % oxygen at 450 mm Hg in vivo on lipid synthesis in rat liver and adipose tissue slices. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 136; 928-933 (1971)

61. FELLER, D.D., NEVILLE, E.D. and TALARICO, K.S.: Effects of exposing rats to 100 % oxygen at 450 and 600 mm Hg in vitro liver and adipose tissue lipid synthesis. *Aerospace Med.* 43; 310-313 (1972)
62. FELLER, D.D., NEVILLE, E.D. and TALARICO, K.S.: Effects of hyperbaric hyperoxia in vivo on lipid synthesis in rat liver and adipose tissue slices. *Aerospace Med.* 42; 949-956 (1971)
63. GERSCHMAN, R., GILBERT, D.L., NYE, S.W., PRICE, W.E. and FENN, W.O.: Effects of autonomic drugs and of adrenal glands on oxygen poisoning. *Proc. Soc. exp. Bio. (N.Y.)* 88; 617-621 (1955)
64. GESELL, R.: On the chemical regulation of respiration with special reference to the metabolism of the respiratory center and the co-ordination of the dual function of hemoglobin. *Amer. J. Physiol.* 66; 5-49 (1923)
65. GIAMMONA, S.T., KERNER, D. and BONDURANT, S.: Effects of oxygen breathing at atmospheric pressure on pulmonary surfactant. *J. appl. Physiol.* 20; 835-838 (1965)
66. GOLD, A.J., SILVER, E.C. and HAUCE, H.E.: Influence of environmental temperature on the toxicity of oxygen. *Aerospace Med.* 35; 563-567 (1964)
67. GOLD, A.J. and KOTZENITZKY, J.: Effects of cold and rest on survival and pulmonary changes in oxygen-exposed mice. *Aerospace Med.* 39; 980-983 (1968)
68. GRANDPIERRE, R., FRANCK, C. et LEMAIRE, R.: Les modifications du rythme cardiaque dans l'action paradoxale de l'oxygène. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 142; 1030 (1948)
69. GRANDPIERRE, R. et GROGNOT, P.: Sur le mécanisme de production des lésions pulmonaires provoquées par l'inhalation d'oxygène pur. *J. Physiol. (Paris)* 46; 375-377 (1954)
70. GROSSMAN, M.S. and PENROD, K.E.: The thyroid and high oxygen poisoning in rats. *Amer. J. Physiol.* 156; 182-184 (1949)
71. GRUBER, R.P., BRINKLEY, F.B. and AMATO, J.J.: Hyperbaric oxygen and pedicle flaps, skin grafts and burns. *Plast. Reconstr. Surg.* 45; 24-30 (1970)
72. HADORN, W.: Das chronische Cor pulmonale und seine Behandlung. *Schweiz. med. Wschr.* 88; 1-6 (1958)
73. HADORN, W.: Das chronische Cor pulmonale und seine Behandlung. *Schweiz. med. Wschr.* 88; 32-36 (1958)
74. HAM, C. and HILL, L.: Oxygen inhalation as a means to prevent caisson and divers sickness. *J. Physiol.* 33; p VII (1905)
75. HARDENBERGH, E.: Hyperbaric oxygen treatment of experimental frost-bite in the mouse. *J. surg. Res.* 12; 34-40 (1972)

76. HARTMANN, H.: Die Verwendung künstlicher Gasgemische in Über- und Unterdruck mit besonderer Berücksichtigung der hyperbaren Sauerstofftherapie. 1. Int. Kongr. Luft-Raumfahrt, Meran 1967
77. HAUGAARD, N.: Cellular mechanisms of oxygen toxicity. *Physiol. Rev.* 48; 311-373 (1968)
78. HAYEK, H. von: Über reaktive Formveränderungen der Alveolar-epithelzellen bei verschiedenem Sauerstoffangebot. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* 115; 436-442 (1951)
79. HEPPLESTON, A.G. and SIMNET, J.D.: The tissue reaction to hyperbaric oxygen. *Lancet* 1; 1135-1137 (1964)
80. HICKAM, J.B. and FRAYSER, R.: Photographic measurement of retinal venous blood oxygen. Values in normal subjects and the effect of change in body position and in the inhalation of low and high oxygen mixtures. USAF School of Aerospace Medicine Report 58; Feb. 1959
81. HILL, L.: *Recent Advances in Physiology and Biochemistry.* Arnold, London 1906
82. HURLEY, R.A., RICHTER, W. and TORRENS, L.: The results of radiotherapy with high pressure oxygen. *Brit. J. Radiol.* 45; 98-109 (1972)
83. ISHIZUKA, R., MIYAKAWA, K., MAEKAWA, T., IMAMURA, B., AKASHI, T., TANAKA, N., KASAI, T., JOCKIN, H.C. and BERNHARD, W.F.: Pulmonary surface characteristics in oxygen toxicity. In: Wada, J. and Takashi, J.: *Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine.* Igaku Shoin Ltd. Tokyo 1970
84. JACOBS, R.R., WILLIAMS, B.T. and SCHENK, Jr., W.G.: Cardiac and systemic toxicity of hyperbaric oxygen. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* 59; 555-567 (1970)
85. JAMIESON, D.: Role of central nervous system and pulmonary damage as cause of respiratory failure in rats exposed to hyperbaric oxygen. *Proc. Third Internat. Congr. Hyperbaric Med.* B. G. Cox. Washington 1966
86. JAMIESON, D. and BRENK, H.A.S. van den: Measurement of oxygen tensions in cerebral tissues of rats exposed to high pressures of oxygen. *J. appl. Physiol.* 18; 869-876 (1963)
87. JAMIESON, D.: Effect of anaesthesia and CO₂ on survival time and lung damage in rats exposed to high pressure oxygen. *Biochem. Pharmacol.* 15; 2120-2122 (1966)
88. JAMIESON, D., CASS, N.: CNS and pulmonary damage in anesthetized rats exposed to hyperbaric oxygen. *J. appl. Physiol.* 23; 235-242 (1967)
89. JAMIESON, D. and BRENK, H.A.S. van den: Pulmonary damage due to high pressure oxygen breathing in the rat. *Australian J. exptl. Biol. med. Sci.* 40; 51-56 (1962)

90. JAMIESON, D. and BRENK, H.A.S. van den: The effects of antioxidante on high pressure oxygen toxicity. *Biochem. Pharmacol.* 13; 159-164 (1964)
91. JAMIESON, D. and BRENK, H.A.S. van den: Pulmonary damage due to high pressure oxygen breathing in rats.
5. Changes in the surface active lung alveolar lining.
Austr. J. exp. Biol. med. Sci. 42; 483-490 (1964)
92. JARRET, R.N.: The mechanics of respiration at increased ambient pressures. *J. Roy. Nav. Med. Serv.* 50; 14-18 (1964)
93. JOANNY, P. and CORRIOL, J.: Hyperbaric oxygen: Effects on metabolism and ionic movement in cerebral cortex slices. *Science* 167; 1508-1509 (1970)
94. JOHNSON, P.C. and BEAN, J.W.: Effect of sympathetic blocking agents on the toxic action of O₂ at high pressure. *Amer. J. Physiol.* 188; 593-598 (1957)
95. KANN Jr., H.E. and MENGEL, C.E.: Hemolytic anemia after exposure to hyperbaric oxygen. *Clin. Res.* 13; 412 (1965)
96. KANN Jr., H.E. and MENGEL, C.E.: Mechanisms of erythrocyte damage during in vivo hyperoxia. In: *Hyperbaric Medicine*.
Proc. 3rd Intern. Conf. Washington D.C.: Nat. Acad. Sci.-Nat. Res. Council. Publ. No. 1404. 65-72 (1966)
97. KANN Jr., H.E., MENGEL, C.E., SMITH, W. and HORTON, B.: Oxygen toxicity and vitamin E. *Aerospace Med.* 35; 840-844 (1964)
98. KAPANCI, Y., WEIBEL, E.R., KAPLAN, H.P. and ROBINSON, F.R.: Pathogenesis and reversibility of the pulmonary lesions of oxygen toxicity in monkeys. *Lab. Invest.* 20; 101-118 (1969)
99. KAPANCI, Y.: Tierexperimentelle Ergebnisse bei Sauerstoffintoxikation. 49. Tagung Dtsch. Ges. Rechtsmed. Bern 16.-19.9.1970
100. KAPLAN, H.P.: Hematologic effects of increased oxygen tensions. *Aerospace Med.* 38; 676-685 (1967)
101. KAPLAN, H.P., THOMAS, A.A., BACK, K.C. and ROBINSON, F.R.: Evaluation of animals continously exposed to a 5 psia pure oxygen space cabin atmosphere for eight months. *Aerospace Med.* 39; 63-67 (1968)
102. KÄRCHNER, K.H.: Bestrahlung unter Sauerstoff-Überdruck. *Selekta Nr.* 49; 3316-3318 (1968)
103. KENNEDY, J.H.: Hyperbaric oxygenation and pulmonary damage. The effect of exposure at two atmospheres upon surface activity of lung extracts in the rat. *Med. thorac.* 23; 27-35 (1966)
104. KETY, S.S. and SCHMIDT, C.F.: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young men. *J. Clin. Invest.* 27; 484-492 (1948)

105. KISTLER, G.S., CALDWELL, P.R.B. and WEIBEL, E.R.:
Quantitative electron microscopic studies of murine lung damage
after exposure to 98,5 % oxygen at ambient pressure:
A preliminary report. Proc. 3^d Conf. Hyperb. Med. Brown u.
Cox. Washington 1966
106. KISTLER, G.S., CALDWELL, P.R.B. and WEIBEL, E.R.:
Development of fine structural damage to alveolar and capillary
lining cells in oxygen-poisoned rat lungs.
J. Cell. Biol. 32; 605-628 (1967)
107. KÜHN, H.A., PICHOTKA, J.: Über die Morphogenese der Lungen-
veränderungen bei der Sauerstoffvergiftung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 205;
667-683 (1948)
108. KYDD, G.H.: Lung changes resulting from prolonged exposure to
100 per cent oxygen at 550 mm Hg. Aerospace Med. 38;
918-923 (1967)
109. LAMBERTSEN, C.J., GONGH, D., COOPER, G.J. and SCHMIDT,
C.F.: Oxygen toxicity. Effects in man of oxygen inhalation at 1
and 3,5 ata upon blood gas transport, cerebral circulation and
cerebral metabolism. J. appl. Physiol. 5; 471-486 (1953)
110. LAMBERTSEN, C.J., STROUD, M.W., GOULD, R.A., KOUGH, R.H.,
EWING, J.H. and SCHMIDT, C.F.: Oxygen toxicity. Respiratory
responses of normal men to inhalation of 6 and 100 per cent oxygen
under 3,5 atmospheres pressure. J. appl. Physiol. 5; 487-493 (1953)
- 111a. LANPHER, E.H. and BROWN, Jr., J.W.: The physiological basis of
hyperbaric therapy. In: Fundamentals of Hyperbaric Medicine.
Publication No. 1298. Nat. Acad. Sci.-Nat. Res. Council.
Washington D.C. 1966
- 111b. LAVOISIER, A.L.: Sur les altérations qui arrivent à l'air dans pulsiers
circonstances onse trouvent les hommes seunis en société. Memoires
des Medicine et de Physique Medicale. Soc. Roy. de Médecine 5;
569 (1783)
112. LIEBEGOTT, G.: Über Organveränderungen bei langer Einwirkung von
Sauerstoff mit erhöhtem Partialdruck im Tierexperiment.
Beitr. path. Anat. 105; 413-431 (1941)
113. LIERSE, W. und FRANKE, H.D.: Hyperbare Sauerstoffbeatmung.
Die Kohlenhydrate des ZNS als begrenzender Faktor.
Anat. Anz. Erg. Hft. S. 65-67 (1970)
114. LIEVEN, Th. v., WALTHER, G. und MAILLOT, K. v.: Störungen des
Säure-Basen-Haushaltes bei intermittierender hyperbarer Oxygena-
tion der Ratte. Anästhesist 20; 98-102 (1971)
115. LIEVEN, Th. v.: Probleme der Sauerstoffüberdruckbehandlung unter be-
sonderer Berücksichtigung des Gasbrandes.
Dissertation Med. Fak. TH München 1970

116. LIEVEN, Th. v. und WALTHER, G.: Zum Nachweis einer Myocardschädigung bei der hyperbaren Oxygenation. (Tierexperimentelle Untersuchungen) Med. Welt 23 (N.F.); 200-202 (1972)
117. LOUBIERE, R., PFISTER, A., FABRE, J. et VIOLETTE, C.: Données récentes sur les lésions expérimentales de l'hyperoxie. Rev. Med. aeronaut (Paris) 4; 8-11 (1965)
118. MALORNY, G.: Zum Mechanismus der Sauerstoffvergiftung. Habilitationsschrift Med. Fak. Kiel 1944
119. MANN, P.J.G. and QUASTEL, J.H.: Toxic effects of oxygen and of hydrogen peroxide on brain metabolism. Biochem. J. 40; 139-144 (1946)
120. MARSHALL, J.R. and LAMBERTSEN, C.J.: Interactions of increased pO_2 and pCO_2 effects in producing convulsions and death in mice. J. appl. Physiol. 16; 1-7 (1961)
121. MASSION, W.: Sauerstoffintoxikation. Klin. Wschr. 33; 457-459 (1961)
122. MATSUDA, M., ITO, Z., KAMINAGA, T., NAKAYAMA, H. and MORITA, A.: Pulmonary oxygen toxicity and surfactant. In: Wada, J. and Takashi, J.: Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine. Igaku Shoin Ltd. Tokyo 1970
123. MAURATH, J. und HAUER, P.: Säure-Basengleichgewicht und Atemregulation bei chronischer Hypoxämie. Klin. Wschr. 30; 315-319 (1952)
124. McBRIDE, T.J., VANCE, J.P. and LEDINGHAM, J. McA.: Changes in myocardial blood flow and oxygen consumption during acute and prolonged exposure to hyperbaric oxygen. IV. Int. Congr. Hyperb. Med. Sapporo 2, 4.9.1969
125. MENGEL, C.E. and KANN, H.E.: Effects of in vivo hyperoxia on erythrocytes. III. In vivo peroxidation of erythrocyte lipid. J. clin. Invest. 45; 1150-1158 (1966)
126. MERRIL, C.R., CHARLTON, C., JARNELL, P. and OMMAYA, A.K.: Effect of arterial oxygen on mammalian brain oxygen tension. Nature (Lond.) 216; 295-297 (1967)
127. MORGAN, A.P.: The pulmonary toxicity of oxygen. Anaesthesiology 29; 570-579 (1968)
128. MÜRTZ, R.: Nutzen und Gefahren der Sauerstoffbeatmung. Dtsch. med. Wschr. 48; 2470-2478 (1962)
129. NAHAS, G. and GABRIEL, G.: Control of acidosis in hyperbaric oxygenation. Ann. N.Y. Acad. Sci. 117; 774-786 (1965)
130. NASSERI, M., KIRSTAEDTER, H.J. und BÜCHERL, E.S.: Experimentelle Untersuchungen über das Allgemeinverhalten und die morphologischen Veränderungen unter hohem Sauerstoffdruck. Virchows Arch. path. Anat. 341; 148-154 (1966)

131. NASSERI, M., BÜCHERL, E.S. und WOLFF, J.: Licht- und elektronen-
mikroskopische Untersuchungen über die Strukturveränderungen der
Lunge nach Einwirkung hohen Sauerstoffdruckes. *Virchows Arch.*
path. Anat. 324; 190-198 (1967)
132. NEY, G.R.: Therapeutische Probleme des Gasbrandes.
Wehrmed. Mschr. 10; 22-25 (1966)
133. NICHOLS, C.W., CLARK, J. and LAMBERTSEN, C.J.: Effects of
high oxygen pressures on the eye. *New Engl. J. Med.* 281;
25-30 (1969)
134. NICHOLS, C.W., YAOFF, M., HALL, D.A. and LAMBERTSEN, C.J.:
Histologic alterations produced in the eye by oxygen at high pressure.
Arch. Ophthalmol. 87; 417-421 (1972)
135. NIINIKOSKI, J., NIKKARI, T. and KULONEN, E.: Pulmonary oxygen
toxicity: Composition of endobronchial saline extracts of rats during
exposure to oxygen. *Aerospace Med.* 42; 525-528 (1971)
136. NOLTE, H.: Histologische Aspekte zum Problem der Sauerstoffintoxikation.
In: Überleben auf See, II. Marine-medizinisch-wissenschaftliches
Symposium in Kiel 1968, S. 139-149, Hrg. v. Schiffsarztmedizinischen
Institut der Marine im Auftrag der Inspektion des Marinesanitätsdienstes.
137. PARIENTE, R., LEGRAND, M. et BRONET, G.: Aspects ultrastructuraux
pulmonaires de l'intoxication oxygénée à la pression atmosphérique chez
le rat. *Poumon* 25; 219-230 (1969)
138. PATZ, A.: Oxygen studies in retrolental fibroplasia.
Amer. J. Ophthalmol. 36; 1511-1522 (1953)
139. PENROD, K.E.: Lung damage by oxygen using differential catheterization.
Fed. Proc. 17; 123-127 (1958)
140. PENROD, K.E. and KENNETH, E.: Nature of pulmonary damage produced
by high oxygen pressures. *J. appl. Physiol.* 9; 1-4 (1956)
141. PICHOTKA, J.: Über die histologischen Veränderungen der Lunge nach
Atmung von hochkonzentriertem Sauerstoff im Experiment.
Beitr. path. Anat. 105; 381-412 (1941)
142. PICHOTKA, J. und KÜHN, H.A.: Experimentelle und morphologische
Untersuchungen zur Sauerstoffvergiftung.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 204; 336-366 (1947)
143. PODLESCH, J. and HERPER, G.: Coronary blood flow under high oxygen
pressure. IV. International Congress on Hyperbaric Medicine.
Sapporo 2.-4.9.1969
144. PRATT, Ph.C.: Pulmonary capillary proliferation induced by oxygen
inhalation. *Amer. J. Path.* 34; 1033-1036 (1958)
145. PRATT, Ph.C.: Reaction of human lung to enriched oxygen atmosphere in
respiratory failure. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 121; 809-822 (1965)
146. PRIESTLEY, J.: Experiments and observations on different kinds of air.
Vol. 2; London 1775

147. RATLIEFF, B., HACKEL, D.B. and MIKAT, E.: Myocardial oxygen metabolism and myocardial blood flow in dogs in hemorrhagic shock. Effects of hyperbaric oxygen. *Circulation Res.* 24; 901-909 (1969)
148. REICH, Th., TAIT, J., SUGA, T., NAFTCHI, N.E. and DEMENY, M.: Pathogenesis of pulmonary oxygen toxicity: role of systemic hyperoxia and convulsions. *J. appl. Physiol.* 32; 374-379 (1972)
149. RENNIE, D.W. and KNOX, F.G.: Effect of O₂ at high ambient pressure on blood flow and O₂ consumption of the kidney. *J. appl. Physiol.* 19; 1095-1099 (1964)
150. ROBINSON, J.D.: Structural changes in microsomal suspensions. III. Formation of lipid peroxides. *Arch. Biochem. Biophys.* 112; 170-179 (1965)
151. ROBINSON, F.R., HARPER, D.T., THOMAS, A.A. and KAPLAN, H.P.: Proliferative pulmonary lesions in monkeys exposed to high concentrations of oxygen. *Aerospace Med.* 38; 481-486 (1967)
152. ROBINSON, F.R., HARPER, D.T. and THOMAS, A.A.: Proliferative pulmonary lesions in monkeys to high concentrations of oxygen. *Aerospace Med.* 37; 76-81 (1966)
153. ROSENBAUM, R.M., WITTNER, M. and LINGER, M.: Mitochondrial and other ultrastructural changes in great alveolar cells of oxygen adapted and poisoned rats. *Lab. Invest.* 20; 516-528 (1969)
154. ROUBAL, W.T. and TAPPEL, A.L.: Damage to proteins, enzyme and amino acids by peroxidizing lipids. *Arch. Biochem. Biophys.* 113; 5-8 (1966)
155. ROUBAL, W.T. and TAPPEL, A.L.: Polymerization of proteins induced by free-radical lipid peroxidation. *Arch. Biochem. Biophys.* 113; 150-155 (1966)
156. RUMBERGER, E., RETZLAFF, E. und BLEICHERT, A.: Der Einfluß hoher Sauerstoffdrucke auf die Kontraktilität des Herzmuskels des Warmblüters (Meerschweinchen). *Pflügers Arch.* 315; 125-135 (1970)
157. SAITO, H., OTA, K., MIYAMOTO, K., SAEGUSA, T., WATANABE, K., HATAKEYAMA, Y., MURAKAMI, Y. and HIGUCHI, M.: Prolongation of survival period of "Yoshida-Sarcoma" inoculated rats by hyperbaric pretreatment. In: Wada, J. and Takashi, J.: *Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine.* Igaku Shoin. Ltd. Tokyo 1970
158. SÄKER, G.: Die Sauerstoffüberdruckbehandlung. *Ärztl. Prax.* 21; 1911 (1969)
159. SCHAEFER, K.E.: Atmung und Säure-Basen-Gleichgewicht bei langdauerndem Aufenthalt in 3 % CO₂. *Pflügers Arch.* 251; 689-715 (1949)
160. SCHAEFER, K.E.: Oxygen toxicity studies in underwater swimming. *J. appl. Physiol.* 8; 524-531 (1955/56)

161. SCHNACKENBURG, H. von: Sauerstoffvergiftung. Umschau 4; 116-117 (1970)
162. SCHNACKENBURG, H. von and NOLTE, H.: Histological studies of alterations in the rat brain under oxygen at high pressure. Aerospace Med. 41; 1013-1017 (1970)
163. SCHOTT, H. und HOCKERTS, Th.: Das Gasödem und seine Behandlung. Der Chirurg 42; 302-308 (1971)
164. SEEMANN, K.: Erfahrungsbericht über die hyperbare Therapie bei Notfällen am Schiffschiffsmedizinischen Institut der Marine, Kiel. Wehrmed. Mschr. 12; 515-517 (1968)
165. SHANKLIN, D.R.: On the pulmonary toxicity of oxygen. Lab. Invest. 21; 439-448 (1969)
166. SIEGEL, H.V.: Effects of long-term periodic administration of hyperbaric oxygen on body and organ weights, histology and hematology of the mouse. Aerospace Med. 38; 399-401 (1967)
167. SKREDE, S.: Effects of cystamine and cysteamine on the adenosine triphosphatase activity and oxidative phosphorylation of rat-liver mitochondria. Biochem. J. 98; 702-710 (1966)
168. SKREDE, S. and CHRISTOPHERSEN, B.O.: Effects of cystamine and cysteamine on the peroxidation of lipide and the release of proteins from mitochondria. Biochem. J. 101; 37-41 (1966)
169. SLUYTER, M.E.: Die Behandlung von Kohlenmonoxydvergiftungen mit der Überdruckkammer. Therapiewoche 18; 1963-1965 (1968)
170. SMALL, A.: The effect of hyperbaric heliumoxygen on the acute toxicity of several drugs. Toxicol. appl. Pharmacol. 17; 250-261 (1970)
171. SMITH, J.L.: The pathological effects due to increase of oxygen tension in the air breathed. J. Physiol. (London) 24; 19-35 (1899)
172. SOLOWAY, H.B., CASTILLO, Y. and MARTIN, A.M.: Adult hyaline membrane disease with O₂ therapy. Modern Med. 17; 200-201 (1969)
173. SMITH, C.W., BEAN, J.W. and BAUER, R.: Thyreoid influence in reactions to O₂ at atmospheric pressure. Amer. J. Physiol. 199; 883-888 (1960)
174. STAUB, N.C. and NAGANO, H.: Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs. J. appl. Physiol. 22; 227-240 (1967)
175. TURAIDS, T. and COBURN, K.: Retinal vascular response to oxygen at increased partial pressures. Aerospace Med. 38; 611-612 (1967)
176. URUSHIZAKI, J., IKEDA, S. and IBAYASKI, J.: Experimental studies on cancer chemotherapy under hyperbaric oxygenation. In: Wada, J. and Tashaki, J.: Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine. Igaku Shoin Ltd. Tokyo 1970
177. WALTHER, G.: persönliche Mitteilung

178. WALTHER, G.: Tierexperimentelle enzymhistochemische Untersuchungen zur Sauerstoffvergiftung. Habil. Schrift. Med. Fak. Mainz 1972
179. WANDEL, A.: Hyperbare Oxygenation. Wehrdienst und Gesundheit 16; 95-107 (1969)
180. WATANABE, J., MIYAKE, K., YOSHIDA, T., KOJIMA, K., MIYAKE, Y., ASANO, T., SAKAKIBARA, K., SAKAKIBARA, B., WASHIZU, T., TAKAHASHI, H., KOBAYASHI, M., KAWAMURA, M. and KONISHI, S.: Ocular manifestation under hyperbaric oxygenated condition. In: Wada, J. and Takashi, J.: Proceedings of the Fourth International Congress on Hyperbaric Medicine. Igaku Shoin Ltd. Tokyo 1970
181. WEBB, W.R., LANIUS, J.W., ASLAMI, A. and REYNOLDS, R.C.: The effects of hyperbaric oxygen tensions on pulmonary surfactant in guinea pigs and rats. J. Amer. med. Ass. 195; 139-140 (1966)
182. WEIBEL, E.R.: Toxische Auswirkungen erhöhter O₂-Spannung auf die Lunge. Symposium über Lungenveränderungen bei Langzeitbeatmung. 14.-16. Oktober 1971 Freiburg.
183. WEIR, F.W., BATH, D.W., YEVICH, P. and OBERST, F.W.: Study of effects of continuous inhalation of high concentration of oxygen at ambient pressure and temperature. Aerospace Med. 36; 117-120 (1965)
184. WILLIAMS, B.T., RODING, B., SCHENK, W.G. and WINTER, P.M.: Coronary artery blood flow and oxygen delivery under hyperbaric oxygenation. IV. Inter. Congr. Hyperb. Med. Sapporo 2.-4.9.1969
185. WILLIAMS, B.T., RODING, B., WINTER, P.M. and SCHENK, W.G.: Hyperbaric oxygenation. Arch. Surg. 99; 758-763 (1969)
186. WITTNER, M. and ROSENBAUM, R.M.: Pathophysiology of pulmonary oxygen toxicity. Proc. Third Internat. Congr. Hyp. Med. Brown u. Cox. Washington 1966
187. WOLLMAN, M.: Study of the effects of hyperoxia on the central nervous system. In: The Selective Vulnerability of the Brain in Hypoxemia: A Symposium. J. Schade u. W. McMenemey. Oxford, Blackwell 1962
188. WOOD, Ch.D., SEAGER, L.D., PERKINS, G.: Blood pressure changes and pulmonary edema in the rat associated with hyperbaric oxygen. Aerospace Med. 38; 479-481 (1967)
189. WOOD, C.D. and PERKINS, G.F.: Factors influencing hypertension and pulmonary edema produced by hyperbaric O₂. Aerospace Med. 41; 869-872 (1970)
190. WOOD, C.D., PERKINS, G.F., SMITH, A.G. and REAUX, J.M.: Response of the cardiovascular system in oxygen toxicity. Aerospace Med. 43; 162-167 (1972)

191. WOOD, G. O., MASON, M.F. and BLALOCK, A.: Studies on the effects of the inhalation of a high concentration of oxygen in experimental shocks. *Surgery* 8; 247-256 (1940)
192. WYSOCKI, S., GRÖZINGER, K.-H. und GROSS, R.: Gasbrand 1944-1968. Tagung der Vereinigung Mittelrheinischer Chirurgen Mainz vom 9.-11. Okt. 1969
193. ZALUSKY, R., ULVEDAL, F., HERLOCHER, K.E. and WELCH, B.E.: Physiologic response to increased oxygen partial pressure. III. Hematopoiesis. *Aerospace Med.* 35; 622-626 (1964)
194. ZIRKLE, L.G., MENGEL, Ch.E., HORTON, B.D. and DUFFY, E.J.: Studies of oxygen toxicity in the central nervous system. *Aerospace Med.* 36; 1027-1032 (1965)

Herrn Prof. Dr. med. H. Leithoff, Direktor des Instituts für Rechtsmedizin an der Universität Mainz, danke ich ergebenst für die Überlassung des Themas sowie für die wichtigen Ratschläge bei der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. G. Walther gilt mein Dank für die Unterstützung und Ratschläge sowohl bei den experimentellen Untersuchungen als auch bei der Korrektur der Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 9.4.1942 wurde ich, Helmut Luft, als zweites Kind der Eheleute Willi Luft und Erna Luft, geb. Fries, in Koblenz geboren.

Nach der Grundschule in Ehrenbreitstein besuchte ich das Staatliche Neusprachliche Gymnasium Koblenz. Dort bestand ich 1963 das Abitur.

Im gleichen Jahr begann mein Medizinstudium in Mainz, das am 15. Dezember 1969 mit dem Staatsexamen endete.

Während der ersten fünf Monate des Jahres 1970 arbeitete ich als Medizinalassistent am Institut für Rechtsmedizin Mainz, anschließend für vier Monate an der chirurgischen Abteilung des Evang. Stiftes Koblenz und zuletzt vier Monate auf der Inneren Abteilung des Krankenhauses Marienhof Koblenz.

Im April 1971 erhielt ich meine Approbation.

Bis zum September 1971 arbeitete ich als chirurgischer Assistenzarzt am Krankenhaus der Arbeiterwohlfahrt Koblenz, um dann an einer Wehrübung bei der Bundeswehr für drei Monate teilzunehmen.

Seit dem 1.1.1972 bin ich als Assistenzarzt auf der geburtshilflichen-gynäkologischen Abteilung des Krankenhauses Evang. Stift Koblenz beschäftigt.

